

Anna Cioffi, 1948-2012

Un ricordo

Anna è stata una presenza costante in tutto il mio percorso professionale, condividendo la passione per l'organizzazione delle cure ed il rapporto con i malati. In un Dipartimento assistenziale a forte connotazione metabolica è stata la persona ideale con cui costruire percorsi di qualità per i diabetici e per l'aggiornamento del personale infermieristico. Come è accaduto per me in ADM è stato per lei nell'OSDI. La passione per la vita societaria di due Società Scientifiche profondamente vicine come AMD e OSDI ha consentito di raggiungere livelli di armonia collaborativa durati per anni e coronata da iniziative di notevole successo.

Mi è sempre stata vicina come professionista e come persona, partecipando non formalmente ai momenti salienti della mia carriera e della mia famiglia. In momenti difficili è stata una presenza discreta, affettuosa, indirizzante, da spirito generoso quale era. A causa del suo carattere fin troppo schietto e battagliero non so se resterà nel ricordo dei tanti che hanno avuto, in ogni caso, la fortuna di lavorare con lei ma certamente sarà difficile per me non vederla accanto ogni volta che indosserò il camice e non solo...

Sandro Gentile



Ad Anna: un'amica speciale

Cara Anna, perdonaci se oggi non ti siamo fisicamente vicine. La vita ha voluto che tu salissi su un treno diverso e più veloce del nostro. Ci hai lasciato ma non ci hai abbandonato. Tu sei e resterai sempre con noi perché nella nostra valigia hai lasciato preziosi e insostituibili regali, ricordi indelebili che nessun tempo potrà mai cancellare. Ci manchi tanto, Anna. Ci manca la tua serenità, la tua voglia di vivere, la tua generosità, il tuo sorriso, le tue scherzose battute, la tua onestà, il tuo impegno, la tua costante forte ma discreta presenza.

Ci manca la tua grande capacità di coagulare e tenere unito un gruppo, il tuo occuparti di tutti, il tuo inventare sempre qualcosa che lasciasse un segno, un ricordo. Anche i tuoi bonari ma giusti rimproveri adesso ci mancano ed in tanti momenti sentiremo come adesso la tua voce. Tanta strada abbiamo percorso insieme, momenti a volte duri ed anche tristi, abbiamo condiviso lotta e speranze, sconfitte e traguardi raggiunti e sempre ci ha unito la fiducia, l'amore per

gli altri. Resta in noi il rimpianto di non poterti vedere più ma porteremo a chi non ti ha conosciuto il ricordo della "persona speciale" che eri. E quando il tuo treno passerà per la nostra stazione, tendici la mano, sarà più facile salire.

Ciao Anna

Un grosso abbraccio con profondo affetto

Rosangela Ghidelli
Carla Aliberti
Rosetta Nocciolini

Ruolo

Caposala di Dipartimento del DAI Medicina generale e Specialistiche della Seconda Università di Napoli dal 2002. Vice-Presidente 2003-2005 e Presidente 2005-2007 OSDI Campania. Consigliere Nazionale OSDI 2008-2012. Progettista Formatore Esperto della Scuola Formatori OSDI. Expert Trainer dei percorsi educativi Diabetes Conversation Map in collaborazione col GISED.

Sicurezza e gestione del rischio delle iniezioni in diabetologia



Sandro Gentile

Sandro.gentile1@gmail.com

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Iniezioni, Sicurezza, Rischio, Infezioni, Vaccinazioni, Diabete

Key words: Injections, Safety, Infections, Vaccinations, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2012;15:227-229

Riassunto

Il rischio di trasmissione di malattie infettive attraverso aghi e taglienti per gli operatori sanitari e per i diabetici, nonché quello legato a strumenti per l'automonitoraggio glicemico, rappresenta un importante capitolo del risk management e impegna gli organi di governo, i decisori e i professionisti della salute ad osservare direttive e percorsi di sicurezza. Per i diabetici vi è un rischio aggiuntivo legato sia ad una suscettibilità a virus come HBV doppia rispetto ai non diabetici, sia all'uso improprio di siringhe e contenitori di insulina. Il diabetico quindi è esposto ad un elevato rischio intrinseco di infezione per alcune malattie infettive, ma è anche esposto ad un rischio più propriamente metabolico legato a modalità improprie di iniettare l'insulina in muscolo con aghi troppo lunghi o in modo ripetitivo entro noduli lipodistrofici: entrambe queste modalità rendono possibile un alterato e/o variabile assorbimento dell'insulina con conseguente cattivo controllo glicemico. La Direttiva 2010/32/UE impegna gli Stati membri EU ad implementare le raccomandazioni generali entro l'11 maggio 2013 e le raccomandazioni WISE dell'ottobre 2011 traccia il percorso per il mondo diabetologico, suggerendo comportamenti, norme di sicurezza e l'uso di dispositivi sicuri come aghi da insulina più corti, strumenti pungidito auto-protetti e tutta una serie di prodotti ad alta tecnologia ed elevata sicurezza.

Summary

Injections and fingersticks administered to patients with diabetes in healthcare settings presents a risk of blood exposure to the injector as well as other workers in potential contact with sharps. Such exposures could lead to transmission of bloodborne pathogens such as hepatitis and HIV. A recent EU Directive requires that where such risk have been identified, processes and devices must be put in place to reduce or eliminate the risk. The WISE document provides for formal guidelines on the application of the Directive to diabetes care setting. Following the safety recommendations (written and revised by 57 experts from 14 countries at the WISE workshop in October 2011) it should help ensure safe, effective and largely injury-free injections and fingersticks. They will serve as a roadmap for applying the new EU Directive to diabetes care.

Nel novembre del 2011 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del Center for Disease Control and

Prevention (CDC) raccomanda che gli adulti diabetici tra 19 a 60 anni siano sottoposti a vaccinazione contro il virus epatitico HBV, il più presto possibile dopo la diagnosi di diabete⁽¹⁾.

Per quanto sia ben nota la possibile cronicizzazione di un'epatite da HBV e la sua evoluzione verso la cirrosi ed il cancro del fegato, quella dei diabetici non viene in mente in prima battuta come una popolazione ad alto rischio. Tuttavia molti dati della letteratura indicano una elevata associazione tra i virus epatitici ed il diabete⁽²⁾. Lo stesso CDC riferisce che, ad esclusione di soggetti dai comportamenti a rischio (consumatori di sostanze d'abuso, prostitute, omosessuali, ecc), il rischio di infezione per HBV è circa doppio nei diabetici, rispetto ai non diabetici, visto che la siero-prevalenza di anticorpi anti-core (HBc-Ab) interessa il 60% dei 19 milioni di adulti diabetici degli US⁽²⁾. La raccomandazione riguarda soggetti tra 20 e 60 anni ed è basata sulla stima del rapporto costo-efficacia, costo-beneficio, che risulta favorevole in questa fascia di età, mentre lo è meno per i soggetti oltre i 60 anni, sia per l'aspettativa di vita diversa (altre cause di morte), che per una risposta immunitaria al vaccino decrescente con l'età⁽³⁾. Anche se questa raccomandazione si aggiunge a tutte le altre attività che il team diabetologico già svolge (gestione di terapia multiple e complesse, controllo glicemico, pressorio, lipidico, *counseling* su dieta ed attività fisica, *screening* e trattamento delle complicanze, prevenzione e trattamento di eventi acuti intercorrenti), va sottolineato come l'HBV sia un virus ad alta trasmissibilità e molto stabile per lungo tempo su aghi, lancette pungidito, piattaforme dei glucometri anche in assenza di tracce di sangue visibili ed è inoltre stato ritrovato nel *reservoir* di penne da insulina, risultando estremamente pericoloso per un uso promiscuo. Il rischio di infezione per HBV non deve far dimenticare che i diabetici sono esposti a diversi altri agenti infettivi e che il CDC raccomanda per i diabetici la vaccinazione anche per altri agenti come Pneumococco, virus dell'Influenza, Tetano, Difterite e Pertosse, Herpes Zoster, HPV (sebbene in relazione a specifici rischi e condizioni specifiche)⁽⁴⁾.

Da questo rapido *escursus* si comprende quanta im-

portanza abbia il tema della sicurezza e come i diabetici ma anche gli operatori sanitari, gli addetti alla raccolta ed allo smaltimento dei rifiuti e i lavoratori in comunità a rischio (ospedali, carceri, case di riposo, ecc) siano interessati dalla problematiche della sicurezza.

Il **Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale** nel gennaio 2012 ha emanato le direttive sulla gestione del rischio infettivo⁽⁵⁾ mentre il **Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale** (PNPV) 2012 – 2014 ha emanato le direttive di pianificazione vaccinale⁽⁶⁾. Entrambi i documenti però non contengono indicazioni sufficientemente precise e mandatarie sull'obbligo vaccinale per i diabetici (e per gli operatori sanitari) ma si limitano ad un'indicazione generica che sembrerebbe discrezionale.

Durante il convegno **Il diritto alla sicurezza: prevenzione, protezione ed eliminazione del rischio di infezione per gli operatori sanitari**, promosso dalla Presidenza della Commissione Igiene e Sanità del Senato, che si è tenuto a Roma nella Sala Capitolare del Senato della Repubblica il 10 luglio 2012⁽⁷⁾, è stato puntualizzato che in Italia avvengono ogni anno in ambito sanitario oltre 130.000 infortuni causati da un'esposizione al sangue o ad altre sostanze biologiche potenzialmente infette. Circa il 75% di queste ferite è di tipo percutaneo, ovvero si verificano quando l'operatore si ferisce con un tagliente contaminato, ad esempio con un ago, una punta, una lama. Le punture accidentali con aghi utilizzati rappresentano la modalità di esposizione più frequente e pericolosa: sono, infatti, oltre quaranta gli agenti patogeni trasmissibili attraverso il sangue nel corso di una puntura accidentale, tra i quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) ed il virus dell'epatite C (HCV). Oltre i due terzi degli operatori sanitari esposti sono infermieri (in larga maggioranza donne) seguiti dai medici e da altre categorie professionali. A seguito di una ferita con un ago, o con un altro tagliente contaminato, l'operatore esposto può contrarre gravi malattie, alcune delle quali potenzialmente letali⁽⁸⁾. Secondo i dati forniti da SIROH (Studio Italiano sul Rischio Occupazionale da HIV e da altri patogeni a trasmissione ematica) circa il 20% delle esposizioni percutanee (circa 100.000) sono con una fonte positiva ad uno dei tre patogeni (HIV, HBV e HCV), con un alto rischio che l'operatore sanitario possa essere infettato. Le esposizioni percutanee documentate da SIROH che hanno dato luogo a sieroconversione ad almeno uno dei virus HIV, HBV e HCV, sono avvenute durante l'esecuzione di un prelievo ematico (nel 42% dei casi), durante l'inserimento/la manipolazione di un catetere i.v. (nel 42% dei casi), nell'espletamento di altre pratiche mediche (nel 16% dei casi). Nel prelievo ematico e nel posizionamento di cateteri i.v. (cioè nell'esecuzione delle due pratiche mediche a più elevato rischio) la percentuale di infermieri sul totale degli esposti supera l'80%⁽⁹⁾.

In clima di *spending review*, che anche nel caso in

cui l'operatore infortunato non contragga nessuna patologia il costo di gestione di ogni singolo infortunio è di circa 850€ (analisi sul paziente-fonte, monitoraggio dell'operatore, eventuale profilassi, ecc.), per un totale di 72 milioni l'anno: queste considerevoli risorse potrebbero essere più ragionevolmente investite nel prevenire le punture accidentali piuttosto che nel tentare di limitarne i danni.

Anche l'Europa si è occupata di questo importante problema ed ha emanato in merito la direttiva 2010/32/UE (che dovrà essere recepita da ogni stato membro entro l'11 maggio 2013), che intende garantire la massima sicurezza possibile dell'ambiente di lavoro, evitando ai lavoratori sanitari ogni possibile esposizione al rischio biologico. Tale obiettivo può essere raggiunto attraverso un'attenta analisi dei rischi, l'introduzione di protocolli operativi più sicuri, l'adozione di dispositivi medici protetti (es. aghi e siringhe con dispositivi di sicurezza anti-puntura), la formazione e sensibilizzazione degli operatori esposti, il monitoraggio continuo dei processi, la messa in opera di un sistema di controllo capillare che non rinunci a sanzionare il mancato rispetto delle regole^(10,11). È quindi un tema di grande interesse e particolarmente importante anche in diabetologia, dove tanto i pazienti che gli operatori sono esposti al rischio di puntura accidentale e non solo. È noto come i diabetici siano esposti ad un rischio di contrarre infezioni come HCV, HIV, pneumococco ad almeno altri 15 patogeni con frequenza variabilmente maggiore dei non diabetici (da 2 a 4 volte in più) e come siano state riscontrate tracce di sangue dei contenitori di insulina (sia flaconi che cartucce per le penne) o sulle piattaforme dei glucometri ed ancora come la persistenza del rischio infettivo sia legato tanto alla contaminazione di aghi e lancette, quanto all'uso promiscuo di contenitori di insulina o glucometri^(12, 13). Per i diabetici esiste un rischio "metabolico" aggiuntivo, legato ad un accelerato o variabile assorbimento dell'insulina, se iniettata in modo scorretto e con aghi troppo lunghi in muscolo anziché nel sottocute o in noduli lipodistrofici⁽¹⁴⁾.

Un allerta viene lanciata dalle Raccomandazioni presentate dal WISE Consensus Group, costituito da 57 esperti di 14 paesi nel corso del Workshop su **Injection Safety in Endocrinology (WISE)** tenutosi dal 13 al 16 ottobre 2011 a Bruxelles, in risposta alla direttiva EU del 2010^(10,11). Il Consensus sottolinea come le procedure e i percorsi per la prevenzione delle punture accidentali con materiali infetti, la diffusione di corrette informazioni per indirizzare i comportamenti individuali ad una rigorosa osservanza di norme e procedure di prevenzione e un'adeguata educazione dei pazienti diabetici siano le armi per limitare la diffusione di malattie infettive evitabili e per scongiurare il rischio di scorrette modalità di iniezione dell'insulina o di puntura per l'autocontrollo glicemico⁽¹⁵⁾. La tecnologia rende oggi disponibili nuove opportunità, come nuovi aghi da iniezione più corti e nuovi dispo-

sitivi di sicurezza per pungenti, taglienti e quanto altro serva a prelevare, conservare e smaltire con sicurezza campioni ematici e liquidi biologici^(16,17). Le raccomandazioni WISE consentono di comprendere come l'uso di dispositivi che non sono più costosi di quelli tradizionali ma risultano decisamente più sicuri, consenta di ottenere notevoli risparmi e maggiore appropriatezza in settori delicati della sanità, come nel campo della diabetologia^(18, 19).

BIBLIOGRAFIA

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 50; 1709-11.
2. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Massarone M, La Mura V, Mazzotti A, Bruno A, Marchesini G. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetologica* 48(4):337-43.
3. Kirman MS, Shaffner W. Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist. *Diabetes Care* 2012; 35; 941-2.
4. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M. et al. Regurgitation of blood into insulin cartridges in the pen-like injectors. *Diabetes Care* 2001; 24: 603-4.
5. Manuale di formazione per il governo clinico: la sicurezza dei pazienti e degli operatori. Ministero della salute, 2012. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1688_allegato.pdf.
6. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 – 2014 <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf>.
7. <http://www.salute.gov.it/qualita/paginaMenuQualita.jsp?menu=sicurezza&lingua=italiano>.
8. <http://www.proterin.net/infermieri/prevenzione-protezione-ed-eliminazione-del-rischio-di-infezione-per-gli-operatori-sanitari-5334.html>.
9. Argentero PA, Zotti CM, Abbona F, Mamo C, Castella A, Vallino A, Luzzi A, De Carli G. Sorveglianza regionale delle esposizioni professionali percutanee o mucocutanee a patogeni a trasmissione ematica negli operatori sanitari: aree di intervento preventivo. *Medicina del Lavoro*, 2012 in press http://www.dors.it/pag_pdf.php?idcm=1835.
10. Council Directive 2010/32/EU, Official Journal of the European Union. L134/71, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:134:0066:0072:EN:PDF>.
11. EU Commission for Employment, Social Affairs and Inclusion, New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe, 8th March 2010.
12. Demir M, Serin E, Göktürk S, Öztürk NA, Kulaksızoglu S, Yılmaz U. The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:668-73.
13. Simó R, Hernández C, Genescà J, Jardí R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:998-1000.
14. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetologica* 2011; 48; 121-125.
15. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, terMaaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for SC insulin administration on metabolic control and patients acceptance. *Europ Diab Nursing* 2007; 4: 1-5.
16. Hirsch L, Klaff L, Bailey T, Gibney M, Albanese J, Qu S, Kassler- TaubK. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm\32G insulin pen needle in adults with diabetes *Curr Med Res Opin* 2010;26:1531-41.
17. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, Parkes JL, Ginsberg B, Jamal R, Frid F. Ultra- short (5mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations. *Pract Diabetes Intern* 1999;6:22-5.
18. WISE recommendationsto ensure the safety of injections in diabetes. *Diab Metab* 2012; 38: S2-S8 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363612709758>.
19. Larmuseau D. Safety products, for everyone's (financial) benefit (Les produits de sécurité, un avantage (financier) pour tous. Study sponsored by and used with kind permission of UNAMEC, The Belgian Association for producers and/or distributors of medical devices.



Diabete in ospedale. Dall'analisi del sistema organizzativo britannico alla valorizzazione di quello italiano



¹ C.B. Giorda, ² M.F. Mulas

giordaca@tin.it, mariafranca.mulas@tiscali.it

¹ Presidente Nazionale AMD, S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5

² U.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "San Martino", ASL 5 Oristano

Parole chiave: Audit, Costi, Qualità dell'assistenza

Key words: Audit, Spending review, Quality of health care

Il Giornale di AMD, 2012;15:230-233

Riassunto

L'audit 2011 del SSN inglese sull'assistenza ospedaliera ai pazienti diabetici inglesi con dati provenienti da 230 ospedali, evidenzia che troppi ospedali (50%) non hanno un "diabetes team" per una consulenza diabetologica durante il ricovero e che ancora meno è la percentuale di ricorso a una valutazione diabetologica pre-ricovero (30%). Insieme a molti altri indicatori di un'assistenza non eccelsa, viene riportato che al 22% dei ricoverati l'insulina viene prescritta in modo fisso, senza titolazione. I dati dello studio inglese sono per tutti noi un utile strumento di riflessione in un momento come questo dove la "spending review" ci obbliga a riflettere sui costi, ma soprattutto su quali potrebbero essere le azioni di miglioramento della qualità dell'assistenza compatibili con un risparmio che ci viene costantemente richiesto dai nostri amministratori. I dati di letteratura, non solo inglesi, ci dimostrano che la presenza del "diabetes team" potrebbe veramente fare "la differenza".

Summary

The 2011 audit of the English SSN on hospital care of English diabetic patients with data from 230 hospitals shows that too many hospitals (50%) don't have a diabetes team for a diabetes consultation during the stay and that even lower is the percentage of pre-stay diabetes assessment (30%). Together with many other indicators of non excellent care, 22% of hospital patients are reported to have insulin prescribed permanently, without adjustment for blood sugar level. The data from the English study paper are for all of us useful for reflection at a time like this when the spending review forces us to reflect on costs, but above all on what could be ways to improve the quality of health care compatible with the savings which are constantly requested by our administrators. The literature data not only the English ones show us that the presence of a diabetes team could really make the difference.

Lo spunto per questo editoriale ci è offerto dalla pubblicazione dei risultati del National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) 2011 sull'assistenza ospedaliera ai pazienti diabetici inglesi (<http://www.ic.nhs.uk/nda>) e dalla news di commento a NaDIA apparsa sul BMJ⁽¹⁾. Il messaggio chiave di queste pubblicazioni è riassumibile nel "grido di dolore" che accompagna l'articolo di commento: **Warning: lack of specialist diabetes teams in**

hospitals is "absolutely disgraceful" says NHS clinical lead.

Dati a oggi disponibili sul diabete in ospedale

Il diabete aumenta il rischio di ospedalizzazione di 2-4 volte⁽²⁾ per la presenza concomitante di patologie cardiovascolari, renali e di vasculopatie periferiche. I tempi di ospedalizzazione sono più lunghi per l'impatto che l'iperglicemia ha sugli interventi chirurgici e sulle patologie non correlate al diabete⁽³⁾. Ci sono numerose evidenze che dimostrano che il trattamento efficace dell'iperglicemia in ospedale, svolto in stretta collaborazione con un medico e/o un infermiere di diabetologia, è in grado di ridurre significativamente la durata del ricovero sia nei reparti medici (da 11 a 8 gg) sia nei reparti chirurgici (da 8 a 5 gg)^(4,5,6). La presenza di un team diabetologico in ospedale consente di diminuire la durata dei ricoveri di 700 giornate ogni 1000 diabetici/anno di età inferiore a 75 anni⁽⁷⁾. Non solo la presenza di un team diabetologico in ospedale ma anche la presenza di un'assistenza specialistica diabetologica sul territorio si sono dimostrate in grado di influire positivamente sul numero e sulla tipologia dei ricoveri della popolazione diabetica⁽⁸⁾.

Costi

L'assistenza al diabete è diventata una componente essenziale nel controllo degli alti costi sanitari della malattia, che in Italia rappresentano il 9-11%⁽⁹⁾ della spesa sanitaria globale, percentuale che espressa in cifre significa 9,22 miliardi di euro all'anno. L'impatto del diabete sulla spesa sanitaria è determinato dai ricoveri ospedalieri, dalle complicanze croniche, dall'assistenza specialistica e dai farmaci, e tale impatto posiziona il diabete al secondo posto tra le patologie per i più alti costi diretti. Gli oneri sanitari per un cittadino affetto da diabete ammontano in media a 2756 euro, più del doppio rispetto ai cittadini non diabetici di pari età e sesso⁽³⁾. Solo il 29% è legato al

consumo dei farmaci per il diabete e le patologie concomitanti, mentre il 57% è relativo al ricovero ospedaliero e il 14% alle prestazioni specialistiche^(3,9).

National Diabetes Inpatient Audit (Nadia)

Queste osservazioni sono comuni a molti paesi europei, in particolare, il fatto che i costi complessivi siano principalmente ascrivibili ai ricoveri ospedalieri, ha comportato che questo specifico aspetto di assistenza al diabete sia stato oggetto di valutazione da parte del National Health System (NHS), che nel 2009 ha avviato con la collaborazione del National Institute of Clinical Excellence (NICE) un primo audit (vedi, al riguardo, il box che segue) pilota.

Cos'è un audit?

L'audit clinico è "un'attività tramite cui medici, infermieri e altri professionisti sanitari effettuano una revisione regolare e sistematica della loro pratica clinica e, dove necessario, la modificano" (*Primary Health Care Clinical Audit Working Group, 1995*).

Le caratteristiche fondamentali di un audit clinico (Pillole di Governo Clinico, GIMBE; 2009) che emergono dalla definizione sono le seguenti:

- coinvolge tutti i professionisti clinici della sanità;
- è un'attività continua, sistematica che non può essere limitata a singoli e occasionali casi;
- ha come oggetto l'appropriatezza(*) dei processi (sequenza delle attività sanitarie), ma anche gli esiti dell'assistenza sanitaria;
- permette di misurare il grado di inappropriately e di identificare le aree della pratica professionale che devono essere oggetto di progetti di miglioramento.

Il clinical audit è un approccio di verifica e miglioramento di importanti problemi assistenziali che comporta approccio "professionale", competenza clinica dei partecipanti, confidenzialità dei risultati, oggetti fortemente connessi alla qualità tecnico-professionale.

(*) *Appropriatezza*: intervento sanitario erogato al paziente giusto, nel momento giusto, per la giusta durata (professionalità), nel setting adeguato e dal professionista giusto (organizzazione). Il miglioramento dell'appropriatezza dovrebbe migliorare gli effetti favorevoli (efficacia) e ridurre quelli sfavorevoli (sicurezza), oltre a ottimizzare l'uso delle risorse.

Le motivazioni che hanno indotto l'NHS a ripetere l'audit nel 2011 scaturiscono da alcune osservazioni emerse dopo il NaDIA 2010 (<http://www.ic.nhs.uk/nda>):

- il 15% delle persone che accedono a un ospedale è affetto da diabete. È confermata l'osservazione che questa popolazione è più anziana, ha patologie più complesse e presenta una durata di ricovero maggiore;
- le persone con diabete sono vittime frequentemente di errori terapeutici che aggravano la loro condizione di fragilità;

- l'erogazione di cure meno efficaci per i diabetici ricoverati comporta per l'NHS un onere economico significativamente più elevato (con una quota che supera i 600 milioni di £ rispetto ai non diabetici);
- un miglioramento nel trattamento dei diabetici ricoverati è stato registrato a seguito dei risultati di NaDIA 2010.

Risultati Del "National Diabetes Inpatient Audit 2011"

Il National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) 2011 nasce su iniziativa dell'Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP) ed è stato sviluppato dall'Health and Social Care Information Centre (HSCIC) insieme a Diabetes UK per valutare la qualità delle cure erogate durante i ricoveri ospedalieri. L'audit è stato finanziato e gestito dal NHS (National Health System) Diabetes. È da sottolineare come sia l'istituzione sanitaria del Regno Unito il promotore del progetto e il referente per la sua attuazione, elemento non sostituibile per il successo dell'iniziativa.

Lo scopo di NaDIA è quello di identificare le criticità e indurre le singole unità ospedaliere a confrontarsi tra loro e, con un'azione di benchmarking, favorire la gestione del miglioramento.

I quesiti a cui la seconda edizione di NaDIA ha dato risposte sono:

1. Può una corretta gestione del diabete in ospedale ridurre il rischio di complicanze evitabili?
2. Il trattamento durante il ricovero può aver determinato risultati negativi?
3. Il grado di soddisfazione dei pazienti per il trattamento ricevuto durante il ricovero è stato positivo?
4. La qualità delle cure erogate e la qualità percepita dai pazienti sono cambiate rispetto a quanto emerso dal NaDIA 2010?

L'audit ha coinvolto un campione di 11.866 pazienti con diabete i cui ricoveri e le cui opinioni sono stati esaminati nel corso degli audit che si sono svolti in 230 ospedali inglesi e gallesi.

Dalla lettura dei risultati ottenuti prendiamo atto che i pazienti diabetici occupano 1 su 5-6 letti degli ospedali britannici e che sono ricoverati nell'85% dei casi in emergenza per cause sia mediche sia chirurgiche; solo 1 caso su 10 viene accettato per cause direttamente correlate per diabete, in primis per lesioni del piede e ipoglicemia.

Quello che colpisce della news firmata da Ingrid Torjesen è l'indignazione con cui si rileva che troppi ospedali (50%) non hanno un "diabetes team" per fornire una consulenza specialistica durante il ricovero e che ancora minore è la percentuale di ricorso a una valutazione diabetologica pre-ricovero (30%).

Insieme a molti altri indicatori di un'assistenza non eccelsa, viene riportato che al 22% dei ricoverati l'insulina viene prescritta in modo fisso, senza titolazione.

Tabella 1. NaDIA 2012: key findings.

Descrizione della popolazione diabetica ricoverata	Il 41,1% è insulino trattato (6,7% per DT1, 34,4% per DT2). L'età media delle persone ricoverate con diabete è di 75 anni, paragonata con i 65 anni di età media delle persone non diabetiche.
Causa del ricovero	La maggior parte dei pazienti inclusi nell'audit (66,6%) è stata ricoverata per ragioni mediche diverse dal diabete, mentre solo il 9% è stato ricoverato per ragioni strettamente legate al diabete. Di questo 9%, quasi la metà dei pazienti (47%) è stata ricoverata per piede acuto. Le persone con diabete hanno una maggior probabilità di essere ricoverate in emergenza rispetto ai non diabetici (84,5% contro 80,8%).
Durata del ricovero	La durata media di un ricovero al momento dell'audit era di 8 giorni per una persona diabetica contro i 5 giorni dei ricoverati per cause diverse ed era di 8 giorni per un diabetico ricoverato in urgenza contro i 6 giorni se ricoverato in elezione.
Errori terapeutici	Il 32,4% dei pazienti inclusi nell'audit ha avuto esperienza di un errore prescrittivo durante il ricovero. I pazienti per i quali il numero di errori subiti è stato maggiore di due hanno sperimentato un'ipoglicemia severa nel 17,4% dei casi paragonato al 7,5% di coloro che hanno dichiarato di non aver avuto errori nella cura.
Insulina infusa	Un'infusione insulinica intravenosa è stata prescritta a 1306 pazienti ricoverati per un tempo di almeno 7 giorni, all'8% di loro l'infusione è stata prolungata oltre gli 8 giorni. Nell'8,3% dei casi il prolungamento dell'infusione insulinica è stato giudicato inappropriato. Tra i pazienti in infusione insulinica per oltre 24 ore, nel 2,4% dei soggetti la glicemia è stata controllata tra 1-3 volte nella giornata precedente (meno di 1 ogni 8 ore) e nell'1,7% la glicemia non è stata monitorata.
Cheto acidosi durante il ricovero	Lo 0,6% (65 pazienti) ha sviluppato una chetoacidosi diabetica dopo l'accettazione ospedaliera.
Consulenze per il team diabetologico	Il 40,3% del tempo lavorativo speso dal diabetologo è rivolto all'assistenza ambulatoriale delle persone con diabete e solo l'11,6% alla cura dei pazienti ricoverati. Il 69,1% degli ospedali non è in grado di fornire una consulenza dietetica ai diabetici ricoverati. Il 30,9% degli ospedali non è in grado di offrire un servizio podologico ai diabetici ricoverati.
Cura, valutazione del piede	Il 9,5% dei pazienti è stato ricoverato per malattia acuta del piede. Solo il 26,8% dei pazienti che hanno partecipato all'audit ha ricevuto un esame documentato del piede durante il ricovero.
Partecipazione dei pazienti	L'indice di restituzione dei questionari di soddisfazione dei pazienti ricoverati è stato del 50,6%. L'indice di partecipazione attiva dei pazienti alla loro cura è stato dell'11%.

I risultati principali emersi dall'audit sono illustrati nella Tabella 1.

Sono questi risultati che hanno fatto scrivere al dott. Gerry Rayman, coordinatore dell'audit clinico, che la performance degli ospedali è "veramente insufficiente"⁽¹⁾.

Tuttavia, lo scopo di NaDIA è proprio quello di identificare le criticità, suggerire alle singole unità ospedaliere il confronto delle loro pratiche cliniche e stimolare l'attività di benchmarking per favorire la gestione del miglioramento. Gli estensori del progetto si prefiggono di disseminare questi risultati e rivalutare gli auspicabili miglioramenti nell'autunno 2012.

Discussione

Organizzazione britannica e italiana a confronto. Spunti per un miglioramento

Da sempre nei paesi latini, in Italia in particolare, siamo affascinati, forse eccessivamente, dal rigore metodologico anglosassone, soprattutto in campo medico. Le posizioni delle istituzioni pubbliche o no-profit anglosassoni sono additate come il parere più rigoroso, evidence-based e super partes, che esista. L'audit NaDIA, però, dimostra come la contestualizzazione e applicazione delle linee guida costituisca un problema irrisolto anche in un paese

che rappresenta un modello di riferimento per l'organizzazione sanitaria. Tuttavia, al loro NHS riconosciamo il merito di affrontare i problemi sanitari in modo strutturato e di aver diffuso i risultati che hanno indotto i team diabetologici intraospedalieri a confrontarsi e a proporre nuove metodiche di lavoro per migliorare l'assistenza ai ricoverati con diabete. Infatti, negli anni precedenti al 2011, a seguito di audit simili condotti in 123 ospedali, si sono osservati un miglioramento nel numero di errori terapeutici e un uso più efficace e appropriato dell'infusione insulinica (<http://www.ic.nhs.uk/nda>).

In Italia, dall'analisi di un campione rappresentativo di 21 amministrazioni sanitarie che ha coinvolto circa 500.000 pazienti ricoverati in ospedali di differenti regioni italiane⁽²⁾ è emerso che gli individui con diabete presentano un grado di ospedalizzazione per cause specifiche nettamente superiore a una popolazione non diabetica della stessa età e genere. Un tentativo per comprendere la gestione dell'iperglicemia negli ospedali italiani è stato fatto con lo studio CONSIGLIO (AMD, 2007) che ha coinvolto gli specialisti diabetologi di 17 regioni, con 7200 pazienti ricoverati. Non tutto funziona perfettamente. Infatti, lo studio mette in evidenza come la consulenza diabetologica sia richiesta solo nel 25% dei diabetici ricoverati e come essa sia eseguita nel 75% delle volte dal solo diabetologo, molto ridotta è la percentuale di intervento

delle altre figure del team diabetologico. Questi risultati sono simili a quanto osservato dall'audit inglese NaDIA.

Un audit nazionale come quello britannico sarebbe fondamentale per fotografare lo stato della gestione dell'iperglicemia in ospedale ed eventualmente per mettere in discussione gli spunti di ricerca offerti dallo studio CONSIGLIO. È degno di segnalazione, però, il differente impatto dei ricoveri ospedalieri sulla spesa sanitaria nazionale legata alla malattia diabetica, che corrisponde al 67,84% per il Regno Unito e al 57% per l'Italia.

I dati del censimento delle strutture diabetologiche presenti in Italia⁽¹⁰⁾ evidenziano la presenza di una capillare rete di assistenza specialistica intraospedaliera e territoriale, pur con delle differenze nella distribuzione regionale. È probabilmente questo il motivo della differente spesa che i due sistemi sanitari affrontano per le prestazioni ambulatoriali che risulta essere del 9,52% per il Regno Unito e del 14% per l'Italia.

Alcuni studi evidenziano che, laddove esistano un'assistenza specialistica territoriale e una condivisione di percorsi assistenziali e di pratiche cliniche conformi a linee guida, si registrano meno ricoveri ospedalieri e costi minori^(11,12). Nonostante le complicanze cardiovascolari rappresentino^(2,3,9) la causa più importante e costosa di ricovero, è probabile che l'assistenza specialistica ambulatoriale così distribuita sul territorio italiano possa spiegare le differenze di costo tra un ricovero ospedaliero di un paziente diabetico in Gran Bretagna e in Italia.

Conclusioni

Possiamo tentare un confronto tra la condizione italiana e quella del Regno Unito.

Per entrambi i servizi sanitari il costo dei ricoveri ospedalieri rappresenta la quota prevalente di spesa capitolata per l'assistenza al diabete, ma nel Regno Unito essa è più gravosa (UK 67% vs Italia 57,2%). La presenza di una rete capillare di centri di diabetologia sull'intero territorio nazionale italiano può spiegare la differenza, perché l'attività di controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare, di presa in carico rapida all'ingresso in DEA o dopo la dimissione ospedaliera, potrebbe essere alla base di condizioni di ricovero diverse.

NaDIA rappresenta un modo sistematico per affrontare il tema dell'iperglicemia in ospedale, con risultati non confrontabili con i dati italiani, tuttavia, lo studio CONSIGLIO conferma che anche nel nostro paese l'iperglicemia in ospedale non è affrontata da un team diabetologico.

Il peso della quota di spesa per ricovero ospedaliero rimane comunque, anche per l'Italia, la parte maggiore dell'impegno economico per i diabetici.

Per questo motivo le Istituzioni con il supporto di AMD, dovrebbero promuovere in Italia un audit analogo in grado di produrre informazioni che possano facilitare l'applicazione di progetti di miglioramento e di contestualizzazione di linee guida^(11,12), sia per l'organizzazione dell'assistenza al diabete sia per la gestione del diabete in ospedale.

A parità di risorse disponibili, i team diabetologici italiani, a prevalente collocazione ospedaliera potrebbero occuparsi maggiormente dei pazienti diabetici ricoverati solamente sgravandosi in parte dell'impegno assistenziale del diabete di tipo 2, integrandosi con la specialistica del territorio attraverso percorsi assistenziali condivisi⁽¹³⁾. Questa condivisione permetterebbe la liberazione di risorse per tutto il team diabetologico a favore delle persone con iperglicemia ricoverate in ospedale.

In Italia, dove il 60-70% dei servizi diabetologici è a collocazione intra ospedaliera e, quindi, agevolata per il controllo dell'iperglicemia nei ricoverati, in una logica opposta al messaggio di NaDIA, si parla di deospedalizzazione delle diabetologie come se la sede fosse all'origine di inappropriatezze. Purtroppo, presso i decisori, ancora oggi continua a prevalere la confusione tra diabete in ospedale e ricoveri impropri per diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Torjesen I. Lack of specialist diabetes teams in hospitals is "absolutely disgraceful," says NHS clinical lead. *BMJ* 2012;344:e3449 (Published 16 May 2012).
2. De Berardis G, et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *NMCD* 2012;22 (7):605-612.
3. Osservatorio ARNO Diabetologia. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011. Volume XVII. Collana "Rapporti ARNO". Cineca, SID. <http://osservatorioarno.cineca.org/journal/rapporti/DOC960.pdf>.
4. Cavan DA, Hamilton P, Everett J, Kerr D. Reducing hospital inpatient length of stay for patients with diabetes. *Diabet Med* 2011;18:162-164.
5. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer M. An assessment of structured care assistance in the management of patients with type 2 diabetes in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001;19(1):25-30.
6. Cavan DA, Hamilton P, Everett J, Kerr D. Reducing hospital inpatient length of stay for patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2001;18(2):162-4.
7. Sampson MJ, Crowle T, Dhatriya K, Dozio N, Greenwood RH, Heyburn PJ, Jones C, Temple RC, Walden E. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. *Diabet Med* 2006;23(9):1008-15.
8. Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 2006;23:377-383.
9. Bruno G et al. direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study Italy. *NMCD* 2012;22:684-690.
10. Arcangeli A et al. Gruppo Modelli Assistenziali, XIV congresso nazionale AMD 2003.
11. Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 2006;23:377-383.
12. Giorda CB, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Gnani R. The impact of adherence to screening guidelines and of specialist referral on morbidity and mortality in diabetes. The population-based TorinoStudy. *PLoS ONE* in press.
13. Consensus AMD SIS SIEDP OSDI. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio. Il giornale di AMD 2012;15:9-24.

L'anemia e la malattia renale nei pazienti con diabete mellito tipo 2: due condizioni frequenti e spesso correlate



M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, B. Polimeni, D. Mannino

postorino@ibim.cnr.it

Unità Operativa di Diabetologia ed Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

Parole chiave: Diabete tipo 2, Insufficienza renale, Anemia

Key words: Type 2 diabetes, Chronic kidney disease, Anemia

Il Giornale di AMD, 2012;15:234-238

Riassunto

Anemia, malattia renale e danno cardiovascolare sono condizioni profondamente interconnesse e più frequenti nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale. Questo lavoro definisce la frequenza di anemia e malattia renale in un ampio gruppo di pazienti con diabete tipo 2 e valuta le possibili correlazioni fra le due comorbidità.

Metodi. Il gruppo in studio è costituito da 2426 pazienti diabetici seguiti presso un singolo centro ospedaliero; anemia e malattia renale sono classificate rispettivamente come da linee guida WHO e KDOQI.

Risultati. L'anemia è presente nel 21% dei pazienti valutati, mentre il 54% di essi ha un VFG ridotto e il 15% insufficienza renale lieve o moderata. La frequenza dell'anemia aumenta al ridursi del VFG. Nei pazienti con filtrato glomerulare sopra 60 ml/min/1.73m² l'emoglobinemia è indipendente dal VFG, ma nel gruppo con insufficienza renale vi è una forte correlazione fra emoglobinemia e VFG e ciò fa pensare i meccanismi determinanti l'anemia nel paziente diabetico possano essere diversi in ragione della presenza di danno renale.

Conclusioni. Vista la elevata frequenza di anemia nei diabetici ed i rischi a ciò connessi, porre il diabetologo in condizioni di effettuare un corretto inquadramento di tale condizione sarebbe estremamente importante. Nei pazienti con malattia renale oltre ciò sarebbe indispensabile porre in atto tutte le misure diagnostiche finalizzate all'inquadramento di tale patologia e le misure terapeutiche utili a rallentarne l'evoluzione. Delineare delle linee guida per la gestione del paziente diabetico con malattia renale potrebbe pertanto essere importante per migliorare la diagnostica di tale complicanza e per la prevenzione del suo aggravamento.

Summary

Anemia, kidney and cardiovascular disease are deeply interconnected and more frequent in diabetic patients than in general population. This work defines the frequency of anemia and kidney disease in a large group of type 2 diabetic patients and evaluate the possible correlations between the two comorbidities.

Methods. The study group is composed by 2426 diabetic patients treated in a single hospital unit, anemia and kidney disease are defined, respectively, by criteria of WHO and KDOQI guidelines

Results. Anemia was present in 21% of patients, while 54% of patients have a reduced GFR and 15% mild or moderate renal failure. As GFR decrease the frequency of anemia increases. In patients with GFR above 60 ml/min/1.73m² the hemoglobin is independent from the GFR, but in the group with renal failure there is a strong correlation between hemoglobin and GFR and this suggests that the mechanisms determining anemia in diabetic patients may be different because of the presence of kidney damage.

Conclusions. Given the high rate of anemia in diabetics patients and risks related to this, the diabetologist must have instruments to make a correct assessment and treatment of this condition. In patients with renal disease make a prompt diagnosis of this frequent comorbid condition and to put in place all therapeutic measures to slow its evolution is really important. Guidelines for the management of diabetic patients with renal disease may therefore be important to improve the diagnosis of this complication and for the prevention of its progression.

Introduzione

Anemia, danno renale e malattia cardiovascolare sono state definite il "triangolo mortale"⁽¹⁾. L'immagine è particolarmente suggestiva in quanto tali condizioni non solo si collocano ai vertici di questo triangolo, costituendo dei predittori indipendenti di mortalità⁽²⁾, ma ne disegnano i lati essendo fra loro profondamente interconnesse: L'anemia è una complicanza comune della malattia renale e, d'altra parte, contribuisce ad accelerarne la progressione in particolare nei pazienti diabetici⁽³⁾ ed è dimostrato che un suo tempestivo trattamento può ridurre la velocità di progressione della malattia renale verso l'uremia terminale^(4,5). Il rapporto fra anemia e danno cardiovascolare disegna il secondo lato del triangolo: l'anemia nei pazienti con malattia renale cronica è causa di ipertrofia ventricolare sinistra⁽⁶⁾, condizione che costituisce un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare⁽⁷⁾ e la sua correzione determina un miglioramento della funzione ventricolare⁽⁵⁾. Inoltre essa determina una ridotta

ossigenazione di tutti i parenchimi cosa che, specie in presenza di un danno vascolare o di ipertrofia ventricolare sinistra, aumenta il rischio di ischemia⁽⁸⁾ e, nella popolazione generale, è dimostrato uno stretto rapporto diretto fra anemia e rischio cardiovascolare^(1,9). La correlazione fra danno renale e malattie cardiovascolari, che traccia il terzo lato del “triangolo”, è così importante e oggetto di studio che una ricerca effettuata su medline inserendo i termini “malattia renale” e “rischio cardiovascolare” produce oltre 11.000 risultati. Fra questi un recente studio di coorte su circa 17.000 pazienti seguiti per oltre 24 anni⁽¹⁰⁾ in cui si dimostra che la malattia renale cronica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali non solo nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato, ma anche in quelli il cui la malattia renale è in fase iniziale e può sfuggire alla diagnosi se non si esegue il calcolo del volume del filtrato glomerulare con opportune formule. L'aumento della mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale infine rende ragione del fatto che i pazienti che raggiungono la dialisi siano una piccola percentuale di quelli con malattia renale⁽¹¹⁾ considerato che in tale gruppo la mortalità cardiovascolare è molto più elevata con un rischio cardiovascolare più che triplo nei pazienti con insufficienza renali in fase predialitica rispetto a quelli con insufficienza renale lieve⁽¹¹⁾.

Le tre condizioni, anemia, insufficienza renale e malattia cardiovascolare sono sensibilmente più frequenti nei pazienti diabetici: l'anemia compare anche in assenza di insufficienza renale e in questi casi è verosimilmente dovuta ad una resistenza all'eritropoietina i cui livelli sono elevati (al contrario di quanto accade nella insufficienza renale), ma senza che ciò determini un aumento dei reticolociti⁽¹²⁾. Il diabete è la più frequente causa di malattia renale⁽¹³⁾ e, quando essa è presente, le due condizioni, non solo appaiono fortemente intercorrelate come detto sopra, ma la malattia renale trova nelle alterazioni tipiche della malattia diabetica un elemento di peggioramento⁽¹⁴⁾. Nei diabetici, l'aumento di rischio cardiovascolare conseguente all'anemia non si somma alla insufficienza renale, ma addirittura lo moltiplica ed è dimostrata, in tali pazienti, una interazione fra le due condizioni come predittori di un outcome composito costituito da Infarto miocardico, ictus, e mortalità da ogni causa⁽¹⁵⁾.

In questo scenario nei pazienti diabetici sarebbe auspicabile una pronta individuazione di tali fattori di rischio finalizzata ad effettuare una efficace correzione della anemia e mettere in atto ogni misura atta a rallentare la progressione della malattia renale, tuttavia apparentemente tali condizioni a volte ricevono scarsa attenzione da parte del diabetologo. Questo lavoro è finalizzato a rilevare la frequenza dei due fenomeni in un ampio gruppo di pazienti diabetici di tipo 2° ed a valutare eventuali interazioni fra anemia e malattia renale in questi pazienti.

Pazienti e metodi

Lo studio è stato effettuato retrospettivamente in un singolo centro Ospedaliero in cui, da molti anni, è in uso una cartella clinica informatica (Eurotouch ® METEDA). Da questa sono stati estratti i dati ematochimici e somatometrici di tutti i pazienti visitati nel periodo 2007-2010. I pazienti con diagnosi diversa da diabete di tipo 2 (8%) sono stati eliminati dal file e il totale dei pazienti era di 3520 unità. Sono stati quindi scartati i pazienti che non avevano effettuato almeno un dosaggio della creatinina e della emoglobina nella stessa data e, per garantire l'omogeneità dei metodi di dosaggio della creatinemia e della emoglobina glicata, sono stati quindi scartati tutti i pazienti che avevano eseguito gli esami in laboratori diversi da quello dello stesso centro ospedaliero. Sono stati infine esclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (volume del filtrato glomerulare <15ml/min/1.73m²), in dialisi, trapiantati di rene e tutti quelli che assumevano fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA). Dopo tale selezione il gruppo era costituito da 2426 pazienti (il 69% del totale dei pazienti con diabete di tipo 2 visitati nei 4 anni oggetto dello studio). Nei pazienti in cui erano stati effettuati più dosaggi della creatinina è stato preso in considerazione solo il primo di essi e tutti i dati ematochimici e somatometrici alla stessa data.

L'emoglobina glicata è stata valutata con metodica standardizzata ed espressa come % del totale, la creatinemia è stata dosata con un metodo con tracciabilità IDMS (isotope dilution mass spectrometry) ed il volume del filtrato glomerulare (VFG) è stato calcolato con formula MDRD-175. La malattia renale è stata classificata secondo linee guida KDOQI^(17,18) che si riportano in Tabella 1. L'anemia è stata definita secondo le linee guida WHO come Hb <13 g/dl nei maschi e <12 g/dl nelle femmine⁽¹⁶⁾.

Tabella 1. Classificazione della malattia renale cronica secondo le linee guida KDOQI.

Stadio (classe)	Descrizione	VFG (ml/min/1.73m ²)
1	VFG normale	≥90
2	Danno renale con modesta riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Severa riduzione del VFG	15-29
5	Danno renale terminale	<15 o dialisi

L'analisi statistica è stata effettuata con software IBM® SPSS®. Considerato che la maggior parte delle variabili non avevano distribuzione Gaussiana esse sono espresse come mediana e quartili (Med-Q), confrontate con test non parametrici e per le correlazioni è stato usato il test di spearman (r_s). Le variabili continue sono espresse come media, deviazione standard (M±DS) e confrontate con T-Test. L'analisi di interazione fra malattia renale cronica e rapporto o fra VFG e emoglobina è stata eseguita utilizzando il test dell'effect modification riportato in⁽¹⁷⁾.

Risultati

I dati dei pazienti inclusi nello studio sono riportati in tabella 2. Nel campione in studio la percentuale dei maschi era identica rispetto a quella rilevata nella popolazione Italiana e riportata nei dati ISTAT 2011, l'età media era di 62 anni e la durata mediana della malattia diabetica di 6.8 anni con una elevata percentuale di soggetti obesi (47%). La popolazione in studio è stata confrontata con quella descritta negli annali AMD⁽¹⁸⁾ (N=415320) e la distribuzione per sesso era eguale (M=51 Vs 55% p=ns), ma il campione in studio era mediamente più giovane (età media 62 Vs 66 anni, dato approssimativo tratto dalla distribuzione per età), con valori di Glicata più bassi ($7.24 \pm 1.7\%$ Vs $7.5 \pm 1.5\%$ $p < 0.001$) e un BMI maggiore (30.2 ± 5.2 Vs 29.6 ± 5.2 $p < 0.001$).

L'anemia è frequente nel campione oggetto dello studio (tabella 2), infatti un paziente su 5 era classificabile come anemico. I pazienti anemici erano più frequentemente di sesso femminile, più anziani, con una maggior durata della malattia diabetica e con un VFG minore. Inoltre più frequentemente avevano insufficienza renale (KDOQI > 2).

La malattia renale è anch'essa molto frequente nel nostro campione (tabella 3), infatti globalmente oltre la metà dei pazienti aveva un volume del filtrato glomerulare ridotto e circa il 15% gradi più e elevati di compromissione della funzione renale.

Anemia e malattia renale inoltre sono strettamente interconnesse, infatti l'anemia era presente nel 16% dei soggetti con funzione renale normale, ma la percentuale di soggetti anemici aumentava all'aumentare della gravità della malattia renale. La tabella 4 riporta le correlazioni fra l'emoglobinemia e le altre variabili in studio, suddividendo i pazienti secondo le classi DOQI. Come atteso l'età correla in maniera inversa con l'emoglobinemia in tutte le classi di funzione renale, al contrario il VFG è fortemente correlato all'emoglobina solo nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con VFG normale vi è inoltre una correlazione diretta fra emoglobinemia e glicemia.

Le variabili che all'analisi univariata correlavano con l'emoglobinemia nei pazienti con IRC moderato-

Tabella 3. Frequenza delle alterazioni renali e della anemia nei pazienti in studio.

N (%) pazienti con VFG ridotto (DOQI classe 2)	1316 (54.2%)
N (%) pazienti con IR moderata (DOQI classe 3)	335 (13.8%)
N (%) pazienti con IR severa (DOQI classe 4)	19 (0.8%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con VFG normale	123 (16.3%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con VFG ridotto	239 (18.2%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con IR moderata	125 (37.3%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con IR severa	11 (57.9%)

severa (età, durata del diabete, sesso e VGF) sono state immesse in un modello multivariato (regressione multipla). In tale modello (Figura 1) il VFG, il sesso e la durata del diabete (quest'ultima marginalmente) erano predittori indipendenti della emoglobinemia, mentre l'età perdeva la sua predittività.

Considerato che il VFG correla con l'emoglobinemia solo nei pazienti con insufficienza renale, verosimilmente, la presenza/assenza di insufficienza renale modifica il rapporto fra VFG ed emoglobinemia. Al fine di confermare statisticamente questa affermazione abbiamo applicato il test dell'effect modification (analisi di interazione). Da questo si ottiene che nei pazienti con malattia renale (KDOQI ≥ 2) ad una riduzione di 5 ml/min di VFG si associa una riduzione (Media $\pm$ DS) di 0.3 ± 0.03 g/dL di emoglobina mentre questo effetto è assente nei pazienti senza malattia renale e l'analisi di interazione conferma che il cut off di 60 ml/min/1.73m² (vale e a dire la presenza di insufficienza renale), modifica l'interazione fra VFG ed emoglobinemia (P per la modifica dell'effetto < 0.001). In altri termini il test conferma statisticamente che al ridursi del VFG si riduce l'emoglobinemia, ma solo nei pazienti in cui esso è sotto 60 ml/min/m². La figura 2 riporta il grafico delle correlazioni tra Hb Vs VFG nei due gruppi; da essa si evince che tale correlazione diventa significativa solo per valori di VFG sotto i 60 ml/min/1.73m² di VFG.

Discussione

Questo studio analizza un campione di pazienti provenienti da un singolo centro e differenti dalla popolazione generale dei diabetici quale è censita negli annali AMD. Il campione in esame seleziona pazienti più giovani e con

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione in studio (se non diversamente indicato i dati sono espressi come mediana e quartili).

	Totale	Non anemici	Anemici	P
Numero pazienti	2426	1928 (79.5%)	498 (20.5%)	
Maschi	1237 (51%)	1034 (53%)	203 (41%)	< 0.001
Età, anni (M $\pm$ DS)	62.4 ± 10.9	61.6 ± 10.8	65.7 ± 11.1	< 0.001
Durata malattia diabetica, anni	6.8 (2.0-13.6)	6.0 (2-12)	10.2 (3-18)	< 0.001
BMI kg/m ²	29.5 (26.7-33.2)	30 (27-33)	29 (26-33)	NS
% obesi (BMI > 30 kg/m ²)	47 %	47%	47%	NS
Glicemia mg/dl	148 (122-189)	145 (119-186)	150 (123-190)	NS
HbA1C %	6.9 (6-8.1)	6.9 (6.0-8.1)	6.9 (6.1-8.1)	NS
Emoglobina g/dl	13.5 (12.5-14.4)	13.8 (13.1-14.7)	11.5 (10.8-11.9)	--
Creatinina mg/dl	0.9 (0.78-1.06)	0.9 (0.78-1.03)	0.9 (0.79-1.15)	< 0.001
VFG ml/min/1.73m ² (MDRD ₁₇₅)	79 (67-93)	80 (69-94)	74 (57-89)	< 0.001
Pazienti con insufficienza renale (KDOQI > 2)	354	218 (11%)	136 (27%)	< 0.001

Tabella 4. Correlazioni (r ; p) fra emoglobinemica (variabile dipendente) e le variabili anagrafiche ed ematochimiche nei pazienti in studio suddivisi secondo la funzione renale.

	VFG normale	VFG ridotto (DOQI cl. 2)	IR lieve e moderata (DOQI cl.>2)
N	756	1316	354
VFGml/min (MDRD ₁₇₅)	0.12 (NS)	0.04 (NS)	0.23 (<0.001)
Età	-0.14 (<0.001)	-0.20 (<0.001)	-0.13 (<0.001)
Durata della malattia diabetica	-0.18 (<0.001)	-0.20 (<0.001)	-0.17 (<0.001)
Sesso maschile			
Hb A1c	0.09 (=0.02)	-0.08 (NS)	-0.08 (NS)
BMI	-0.04 (NS)	-0.00 (NS)	-0.02 (NS)

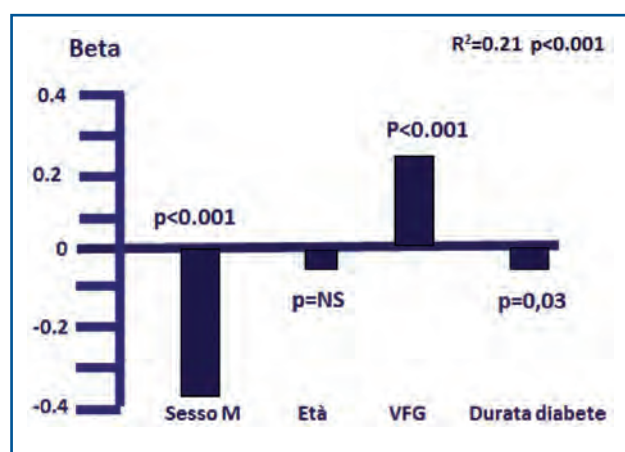


Figura 1. Coefficienti di correlazione multipla fra emoglobinemica (variabile dipendente) e le variabili predittive nella correlazione lineare, nei pazienti con insufficienza renale moderato-severa. In questo gruppo l'età non è predittiva di anemia.

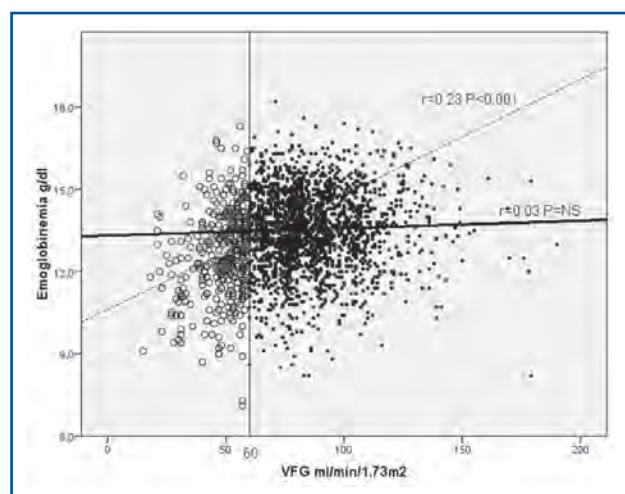


Figura 2. Correlazione fra VFG ed emoglobinemica nei pazienti con insufficienza renale (*, linea tratteggiata) e con funzione renale normale o VFG ridotto (*, linea continua): la correlazione è significativa solo nei pazienti con VFG ridotto conferma che la presenza di insufficienza renale modifica il rapporto fra VFG ed emoglobinemica.

miglior controllo glicemico, mentre il BMI maggiore potrebbe essere dovuto alla maggiore prevalenza della obesità nelle regioni meridionali⁽¹⁹⁾.

La frequenza dell'anemia da noi rilevata, tuttavia, è simile a quella riportata da altri studi in letteratura. Infatti Thomas e coll⁽²⁰⁾ in una coorte di pazienti, simile per numerosità, afferenti a tre centri australiani di diabetologia definiti "di cure terziarie" rilevano una frequenza dell'anemia identica: 20% del campione esaminato. Al contrario l'anemia è molto più frequente nei nostri pazienti rispetto a quella rilevata da Vlagopoulos e coll⁽²¹⁾. In quest'ultimo lavoro, i 3015 pazienti, pur essendo paragonabili alla nostra popolazione per età, erano arruolati selezionando i pazienti diabetici censiti in studi di popolazione (ad es Framingham heart e offspring study), pertanto il criterio di selezione differente potrebbe giustificare una così ampia differenza nella prevalenza dell'anemia.

La prevalenza della malattia renale nella coorte in studio ricalca i dati dello studio NHANES III⁽²²⁾ in cui i pazienti con malattia renale Classe KDOQI2 erano il 40% dei diabetici e quelli con insufficienza renale (classe DOQI >2) il 15% di tale sottopopolazione, percentuali queste del tutto simili a quelle rilevate nel nostro studio (54 e 14% rispettivamente $p=NS$).

Riguardo alla combinazione anemia-malattia renale Vlagopoulos e coll⁽²¹⁾ rilevano una frequenza della malattia renale del 12% nei pazienti non anemici e del 29% in quelli anemici, dati identici a quelli da noi rilevati (11 e 27% rispettivamente $p=NS$).

Pertanto la popolazione in studio, sebbene diversa dal totale dei pazienti con diabete mellito tipo2 in Italia, appare ricalcare per frequenza della malattia renale, dell'anemia e per la combinazione delle due condizioni, i dati di altri studi effettuati su coorti analoghe e dunque il campione in analisi potrebbe essere rappresentativo di una più ampia realtà.

L'anemia è quindi frequente nei pazienti diabetici anche con funzione renale normale. In questo gruppo di pazienti, come sopra accennato, questa condizione andrebbe tempestivamente inquadrata e trattata essendo una condizione di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Tuttavia il diabetologo non sempre ha strumenti adeguati. Infatti l'assetto del ferro ed il dosaggio della vitamina B12 non sono previsti fra i controlli routinari del paziente diabetico, sebbene la carenza di B12 possa essere correlata all'uso prolungato della metformina come riportato da de Jager⁽²³⁾ e coll che peraltro osservano una riduzione anche dei folati ad un aumento della omocisteina, condizione nota come predittore indipendente di rischio vascolare.

La malattia renale lieve (VFG 60-90 ml/min/1.73m²) è presente almeno in un paziente su due che entrano nei nostri ambulatori. Essa non modifica l'approccio terapeutico alla malattia diabetica ma andrebbe tempestivamente diagnosticata ed inquadrata sia per mettere in atto tutte le misure terapeutiche necessarie a rallentarne la progressione verso l'insufficienza renale, sia perché essa

stessa costituisce un fattore di rischio cardiovascolare⁽¹⁰⁾. Pertanto potrebbe esser utile indirizzare maggiormente l'attenzione dei diabetologi verso le misure finalizzate ad una tempestiva e corretta identificazione della malattia renale e ad un primo approccio farmacologico e dietetico.

Quando l'insufficienza renale avanza anemizzazione e malattia renale vanno di pari passo. In questi pazienti i meccanismi determinanti l'anemia sono diversi e maggiormente legati alla malattia renale e, infatti anche se il sesso femminile e la durata della malattia diabetica si confermano fattori di rischio indipendenti per l'anemia, anche in questi pazienti in questo gruppo di pazienti la malattia renale diventa un forte predittore indipendente di anemia. Tali pazienti sono a maggior rischio dal punto di vita cardiovascolare e pertanto diventa estremamente importante porre il diabetologo in condizioni di rilevare e affrontare adeguatamente tali problemi

Ulteriori studi sono necessari per meglio definire la genesi dell'anemia nei due gruppi di pazienti e dare precise direttive per la sua individuazione e trattamento.

In conclusione: anemia e malattia renale sono molto frequenti nei pazienti diabetici e in questi pazienti, ad elevato rischio cardiovascolare, identificarle tempestivamente e trattarle adeguatamente sarebbe estremamente importante. Tuttavia ad oggi, non vi sono chiare indicazioni riguardo al trattamento e il diabetologo non ha gli strumenti necessari all'inquadramento completo della anemia. A riguardo della malattia renale nel diabetico poche sono le linee guida che affrontano questo problema e la "Position statement" della American Diabetes Association⁽²⁴⁾ consiglia solo di effettuare lo screening per microalbuminuria e di riferire il paziente ad un nefrologo se il VFG scende sotto 60 ml/min o se vi sono difficoltà nel trattamento dell'ipertensione. Pertanto realizzare opportune linee guida specificamente dedicate all'inquadramento ed al trattamento, ovviamente di primo livello del paziente diabetico con malattia renale lieve, eventualmente condivise fra Società di Diabetologia e Nefrologia, potrebbe esser utile sia ai diabetologi che ad oggi non hanno chiari suggerimenti in merito sia ai pazienti in cui questa frequente complicanza a volte non è sufficientemente posta in risalto.

Si ringrazia la ditta METEDA s.r.l. per aver fornito liberamente il programma di estrazione dei dati dalla cartella clinica.

BIBLIOGRAFIA

- McCullough PA, Lepor N: The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2005 Winter;6(1):1-10.
- Friedewald VE, Emmett M, McCullough P, Yancy CW, Roberts WC: The editor's roundtable: anemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2011 Jun 1;107(11):1630-5.
- Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1596-605.
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):753-60.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A: The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin. Nephrol.* 2003 Jul;60 Suppl 1:S93-102.
- Levin A: Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl.* 2002 May;(80):35-8.
- Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA, Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA: Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 129-135, 2003,3.
- Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK: Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 44: 541-546, 2004.
- Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, Levey AS: Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities.
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V: Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ.* 2010 Sep 30;341:c4986. doi: 10.1136/bmj.c4986.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
- Craig KJ, Williams J.D, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, Cavill I, Phillips AO: Anemia and Diabetes in the Absence of Nephropathy. *Diabetes Care* May 2005 vol. 28 no. 5 1118-1123.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001 Mar;24(3):495-9.
- USRDS: United States Renal Data System, Annual data Report. *Am J. Kidney Dis.* 2007 49(Suppl.1) : S10 – S294.
- Mehdi U, Toto RD: Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2009 July; 32(7): 1320-1326.
- Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser.* 1968;405: 1-401.
- Szklo M and Nieto FJ. In: *Epidemiology. Beyond the basics.* Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Massachusetts. 2004, p.293.
- Cimino A, Fava D., Giorda C.B, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, *Annali AMD*, Nov.2010.
- Giampaoli S., Vannuzzo D. a nome del Gruppo di Ricerca dell'osservatorio epidemiologico Cardiovascolare Italiano, Atlante italiano delle malattie cardiovascolari – prima edizione 2003, *Giornale Italiano di cardiologia* 2003 Vol. 4 Suppl. 4 al N. 5.
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, Yue D, Jerums G: The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul;19(7):1792-7.
- Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 3403-3410, 2005.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of Chronic Kidney Disease and Decreased Kidney Function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 41, No 1 (January), 2003: pp 1-12.
- de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulflele MG, van der Kolk J, Bets DI, Verburg J, Donker AJM, Stehouwer CDA: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- Willis K., Gucciardo A., Milburn R., Fingerhut D., Fiorarancio M., Cheung M. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *AJKD* 2007; 49: suppl.2.

Efficacia dell'educazione alimentare di gruppo: esperienza presso un ambulatorio dietistico



A. Alessiato, D. Marzano, L. Cuccia, D. Longo, C.B. Giorda

annalisa.alessiato@gmail.com

S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave: Obesità, Educazione alimentare di gruppo, Calo ponderale, Circonferenza addominale, Esami ematochimici

Key words: Obesity, Nutritional group-education, Weight loss, Abdominal circumference, Blood tests

Il Giornale di AMD, 2012;15:239-244

Riassunto

L'ambulatorio dietistico dell'Ospedale Maggiore di Chieri (TO), ASL TO5 ha attuato, dal 2010, un percorso volto a sperimentare l'appropriatezza e l'efficacia di un iter informativo-educazionale di gruppo nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità che ha coinvolto i pazienti non diabetici afferiti al centro da aprile 2010 a marzo 2011.

Scopo dello studio è valutare l'impatto del percorso rispetto al calo ponderale, alla riduzione della circonferenza addominale (CA) ed al miglioramento degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita.

Dei 166 pazienti visitati in ambulatorio, 69 vengono seguiti per comorbidità con un percorso individuale classico, mentre 97 sono stati inviati, previo screening dietistico, a partecipare ad un ciclo di 4 incontri di gruppo a frequenza quindicinale, seguito da follow-up individuali a 3 ed a 6 mesi. 74 pazienti hanno aderito al programma.

A distanza di 6 mesi, abbiamo ottenuto i seguenti risultati: un calo ponderale medio di 5,9 Kg (6,2%) e di 4,4 kg (5,3%) ed una riduzione media della CA di 6,4 cm e di 4,4 cm rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

Inoltre, il 33% (n. 19) dei completers (n. 58) presentava almeno un valore ematochimico alterato al t_0 ed il 76% (n. 44) non presenta più alcun dato alterato al t_6 .

I trigliceridi rappresentano il valore maggiormente corretto; il colesterolo HDL e la glicemia risultano invece i meno modificati.

Questo modello di percorso educativo di gruppo ha dimostrato quindi di essere discretamente efficace sia per la riduzione ponderale, la CA ed il miglioramento degli ematochimici, che per l'ottimizzazione delle risorse ambulatoriali.

Summary

A group of dietitians of the Maggiore Hospital of Chieri (TO), ASL TO5 has implemented, since 2010, an iter to explore the appropriateness and effectiveness of a group informative-educational process in the treatment of overweight and obesity that involved non-diabetic patients who attended the center from April 2010 to March 2011.

The aim of the study is to assess the impact of the pathway on weight loss and reduced abdominal circumference (CA) both with respect to improvement of blood tests in patients with pathological values at the first visit.

Of 166 patients visited in clinic, 69 are followed for co-morbidity with an individual traditional pathway, while 97 are sent

after a dietitian screening, to participate in a cycle of 4 group meetings biweekly frequency, followed by individual follow-up 3 and 6 months. 74 patients have joined the program.

After 6 months, we obtained an average weight loss of 5,9 Kg (6,2%) and 4,4 kg (5,3%) and an average CA reduction of 6,4 cm and 4,4 cm respectively in males and in females.

In addition, 33% (n. 19) of completers (n. 58) have at least one altered blood test value at t_0 and 76% (n. 44) has no longer any altered values at t_6 .

Triglycerides are the most correct value; instead HDL cholesterol and glycemia are the least changed.

This model of group nutritional educational pathway proved to be fairly effective for weight loss, CA reduction and improvement of blood tests, as well as for optimizing patient resources.

Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'obesità rappresenta una "nuova epidemia mondiale⁽¹⁾". Obesità e sovrappeso, infatti, prima considerati problemi solo dei Paesi ricchi, sono ora in crescita anche nei Paesi a basso e medio reddito, specialmente negli insediamenti urbani, e sono ormai riconosciuti come veri e propri problemi di salute pubblica⁽²⁾. La condizione di eccesso ponderale è infatti il quinto fattore di rischio per i decessi a livello mondiale, causando ogni anno la morte di circa 2,8 milioni di adulti.

Dalle interviste dell'indagine Multiscopo dell'Istat "Aspetti della vita quotidiana. Anno 2009"⁽³⁾, emerge che, riguardo alla diffusione di sovrappeso ed obesità, in Italia nel periodo 2001-2009, è aumentata sia la percentuale di coloro che sono in sovrappeso (dal 33,9% nel 2001 al 36,1% nel 2009), sia quella degli obesi (dall'8,5% nel 2001 al 10,3% nel 2009).

In Piemonte il 29% degli adulti 18-69enni è in sovrappeso e l'8% è obeso⁽⁴⁾.

Il grande tributo assistenziale dell'obesità risiede in una serie di condizioni e patologie croniche correlate in modo causale come le malattie ischemiche del cuore, l'ictus, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito tipo 2,

le osteoartriti e alcuni tipi di cancro (corpo dell'utero, colon e mammella)⁽⁵⁾.

È stato dimostrato che la riduzione del peso corporeo, anche di lieve entità (10% del peso corporeo) determina una riduzione significativa del rischio di complicanze e quindi di morbidità e di mortalità⁽⁶⁾.

Quindi, in considerazione del relevantissimo impatto sociale dell'obesità, si configura l'esigenza di realizzare un intervento di tipo terapeutico-preventivo volto a ridurre la tendenza all'incremento ponderale e ad indurre una riduzione del peso nella popolazione affetta da sovrappeso.

Il progetto in questione, che si inserisce pertanto adeguatamente in questo contesto, prende origine dal Progetto Obesità Piemonte⁽⁷⁾ (POP), progetto attivo dal 2005 al 2011 che mira a sperimentare l'appropriatezza e l'efficacia di un intervento per piccoli gruppi di pazienti finalizzato ad indurre nei partecipanti una modificazione stabile delle abitudini alimentari e dello stile di vita.

I destinatari sono gli adulti non diabetici, appartenenti all'ASL.TO5, di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, affetti da sovrappeso ed obesità.

Scopo del lavoro

Scopo dello studio è valutare l'impatto del percorso sia rispetto al calo ponderale ed alla riduzione della circonferenza addominale (CA) sia rispetto al miglioramento degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita.

Tale percorso è stato anche intrapreso per valutare se il percorso di gruppo sia in grado di determinare una riduzione del tempo delle liste d'attesa (che precedentemente, con percorso tradizionale individuale, era in media di 6 mesi).

Materiale e metodi

Durante la prima visita dietistica ambulatoriale vengono rilevate le seguenti informazioni e dati: l'anamnesi famigliare e patologica, la storia del peso e l'anamnesi alimentare, la rilevazione del peso corporeo, della statura e della pressione arteriosa e la valutazione degli esami ematochimici. In seguito ad uno screening dietistico, che segue un protocollo creato in collaborazione con l'équipe medica, i pazienti possono essere inviati ad un percorso di educazione alimentare di gruppo oppure vengono seguiti individualmente con un percorso ambulatoriale classico.

Il programma di educazione alimentare, gestito da dietiste, consiste in un ciclo di 4 incontri della durata di 90'-120' ciascuno con piccoli gruppi di pazienti (circa 15); le riunioni, che si svolgono con l'ausilio di materiale iconografico specifico e stimolano la partecipazione attiva dell'uditorio in modo da favorire il più possibile l'interattività, prevedono il trattamento dei seguenti

temi: obesità e sovrappeso (cause, rischi e complicanze), controllo del peso, bilancio energetico, gruppi alimentari e funzione dei nutrienti, concetto di "porzione", diete commerciali, ruolo dell'attività fisica, consigli sulla lettura delle etichette alimentari e consigli comportamentali. Gli incontri hanno luogo in fasce orarie compatibili con la frequenza da parte di gruppi diversi di popolazione (orario pomeridiano e pre-serale).

Inoltre, al primo incontro viene consegnato ai pazienti un questionario di ingresso (frutto di un audit interno del nostro gruppo, la cui validità si voleva testare con lo studio in oggetto); tale questionario (come è visibile nella tabella 2) consta di 5 domande a risposta multipla e verrà poi riproposto al termine del quarto incontro (questionario d'uscita) per valutare l'apprendimento delle nozioni trattate nel corso delle riunioni.

L'ultimo incontro prevede anche la compilazione di un questionario di gradimento (che valuta la chiarezza, la completezza e l'interesse personale degli argomenti trattati, oltre alla qualità dell'operatore) e la consegna di un libretto informativo riassuntivo.

Dopo questo ciclo iniziale (1 riunione ogni due settimane), sono previsti due incontri di monitoraggio individuali rispettivamente a distanza di 3 (t_3) e 6 (t_6) mesi dall'inizio del percorso, miranti al rinforzo dei messaggi, tramite la discussione dei dubbi riguardanti i contenuti trattati nel corso e delle problematiche incontrate dai partecipanti nell'applicazione pratica delle informazioni ricevute. I follow-up prevedono la misurazione del peso corporeo e della circonferenza addominale, da parte delle dietiste, e la rivalutazione degli esami ematochimici, da parte del personale medico, per coloro che presentavano valori alterati alla prima visita (t_0).

Per valutare l'efficacia del progetto si sono considerati i seguenti parametri⁽⁸⁾:

- l'andamento ponderale;
- l'andamento della circonferenza addominale (CA);
- la variazione degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita (glicemia ≥ 100 mg/dl e ≤ 125 mg/dl, colesterolo totale ≥ 200 mg/dl, colesterolo HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine, trigliceridi ≥ 150 mg/dl).

Analisi statistica

Le variabili continue sono presentate come media $\pm$ Deviazione Standard e le variabili qualitative come percentuale. I confronti tra gruppi sono stati eseguiti con il test t di Student per campioni indipendenti. I confronti nell'ambito dello stesso gruppo sono stati eseguiti con il test t di Student per campioni appaiati. Le proporzioni di valori patologici sono state confrontate con il test di McNemar. L'analisi statistica è stata condotta con il software R version 2.13.1.

Risultati

Descrizione campione alle baseline (t_0)

Dei 166 pazienti afferiti all'ambulatorio dietistico da aprile 2010 a marzo 2011, 69 vengono seguiti per comorbidità con un percorso individuale classico, mentre 97 sono inviati, previo screening dietistico, a partecipare al ciclo di incontri educazionali. Di questi, 23 (pari al 23,7%) non hanno aderito al percorso, mentre 74 pazienti hanno partecipato alle riunioni con una frequenza media di 3,4 su 4 incontri.

Il grafico sottostante (Figura 1) mostra la frequenza di partecipazione dei pazienti ai diversi incontri: si evidenzia come il 60,8% (n. 45) dei pazienti è presente all'intero ciclo di incontri; il 21,6% (n. 16), il 10,8% (n. 8) e il 6,8% (n. 5) partecipa rispettivamente a 3, 2 ed 1 incontro.

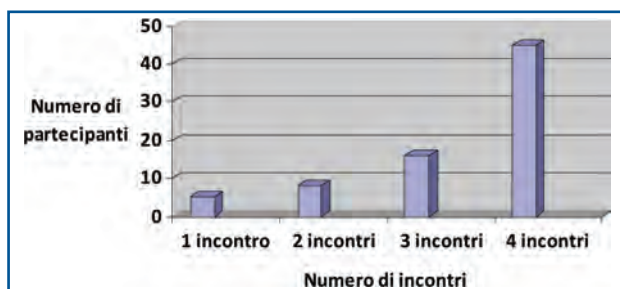


Figura 1. Frequenza di partecipazione dei pazienti agli incontri.

Il progetto è attualmente in piena fase di realizzazione ed i dati che vengono di seguito presentati (relativi a n. 6 cicli di incontri) sono da intendersi come preliminari.

Le caratteristiche della popolazione in studio alla baseline, suddivise per sesso, sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1. Descrizione campione alla baseline (t_0).

	Tutti n=74	Femmine n=56	Maschi n=18	P*
Età (anni)	51±14	50±15	54±13	0.384
Altezza (m)	1.62±0.09	1.59±0.07	1.72±0.08	<0.001
Peso (Kg)	86±13	83±12	95±12	<0.001
BMI (Kg/m ²)	32.6±4.7	32.8±5.2	32.2±3.1	0.649
Circonferenza vita (cm)	103±12	101±11	110±9	0.004
Glicemia (mg/dl)	94±9	92±9	100±8	0.002
Colesterolo totale (mg/dl)	212±42	210±41	222±45	0.292
Colesterolo HDL (mg/dl)	52±13	56±10	40±11	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	127±69	111±45	177±103	<0.001

*per confronto femmine versus maschi.

Per quanto riguarda gli esami ematochimici, il 33% (n. 19) dei 58 partecipanti che completano il percorso

(completers) presenta almeno un valore alterato all'arruolamento. In particolare, il dato più frequentemente alterato è rappresentato dal colesterolo totale: infatti il 62% (n. 36) dei pazienti presenta un valore di colesterolo ≥ 200 mg/dl.

Risultati del questionario di apprendimento

La tabella 2 riporta il questionario di apprendimento proposto ed in fase di validazione interna. Al primo incontro sono stati compilati 74 questionari; al quarto incontro 59 (79,7%). La figura 2 consente invece di analizzare le risposte alle 5 domande che affrontano i seguenti temi: principi alimentari, nutrienti contenuti in alcuni alimenti e loro apporto calorico, tipo di attività fisica finalizzata al mantenimento del peso corporeo.

Tabella 2. Questionario di apprendimento.

1. Quali tra i seguenti principi alimentari apporta calorie?	a) Sali minerali b) Lipidi (grassi) c) Acqua
2. Ortaggi e frutta sono le fonti principali di:	a) Proteine b) Vitamine e sali minerali c) Fibra
3. Quante calorie fornisce 1 grammo di grassi (lipidi)?	a) 4 b) 9 c) 7
4. Il burro contiene in prevalenza:	a) Acidi grassi saturi b) Acidi grassi insaturi c) Proteine
5. Quale attività fisica è più che sufficiente per controllare il peso corporeo:	a) 30 minuti di camminata o bici per 4-5 giorni a settimana b) 5 ore a settimana di palestra con attività aerobica c) Lavori domestici tutti i giorni

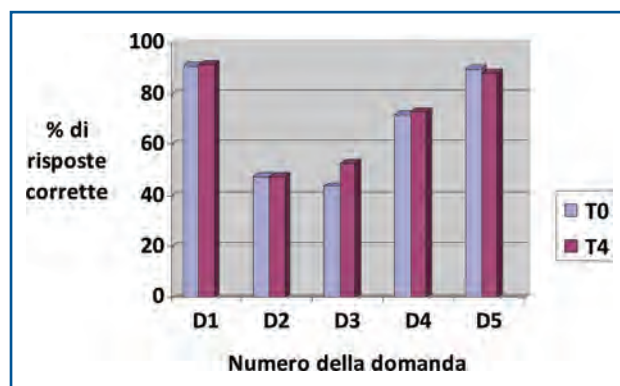


Figura 2. Risposte corrette alle domande del questionario di apprendimento al primo ed al quarto incontro.

Si sottolinea come le conoscenze al primo incontro siano già discretamente buone. Solo le domande 2 e 3 evidenziano alcuni punti critici sia in ingresso che in

uscita, probabilmente per il fatto che le domande sono percepite in modo non chiaro (ad esempio alla domanda 3 abbiamo notato un certo grado di confusione tra la risposta b e c, entrambe corrette). Per tale motivo, in un'ottica di validazione interna, le stesse sono state modificate nella seconda fase del progetto (le risposte alla domanda 3 attualmente sono: a) proteine b) grassi c) fibra, vitamine e sali minerali).

Risultati del questionario di gradimento

Il questionario di gradimento evidenzia giudizi positivi per tutti i parametri presi in considerazione, come dimostrano i grafici a seguire. Infatti, su 58 questionari compilati, il 53,4% (n. 31) dei partecipanti giudica buono il proprio interesse verso gli argomenti trattati e il 37,9% (n. 22) ottimo (Figura 3); il 60,3% (n. 35) ritiene che le tematiche vengano esposte molto chiaramente (Figura 4) ed il 55,2% (n. 32) che le tematiche siano trattate in modo abbastanza completo (Figura 5); infine l' 79,3% (n. 46) giudica in maniera altamente positiva la qualità dell'operatore (dietista) (Figura 6).

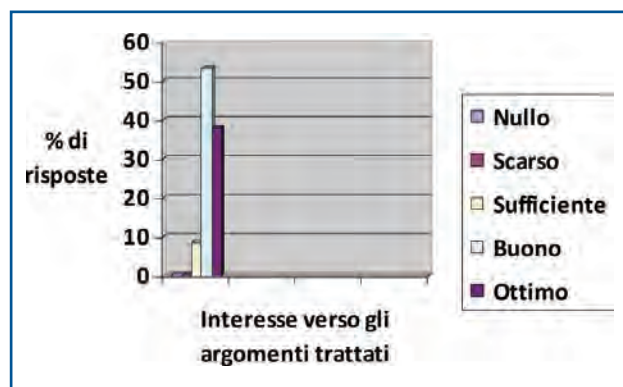


Figura 3. Valutazione da parte dei partecipanti del proprio interesse verso gli argomenti trattati.

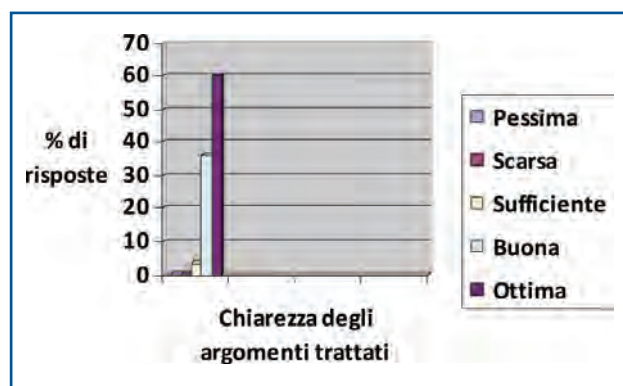


Figura 4. Valutazione da parte dei partecipanti sulla chiarezza degli argomenti trattati.

Risultati follow-up a 3 (t₃) ed a 6 mesi (t₆)

A distanza di 3 mesi dall'inizio del percorso, 62 pazienti si sono presentati al controllo ambulatoriale; si registra pertanto un drop out di 12 partecipanti (9 femmine e 3 maschi).

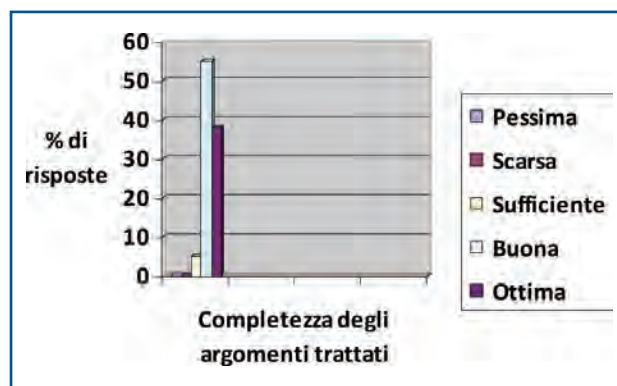


Figura 5. Valutazione da parte dei partecipanti circa la completezza degli argomenti trattati.

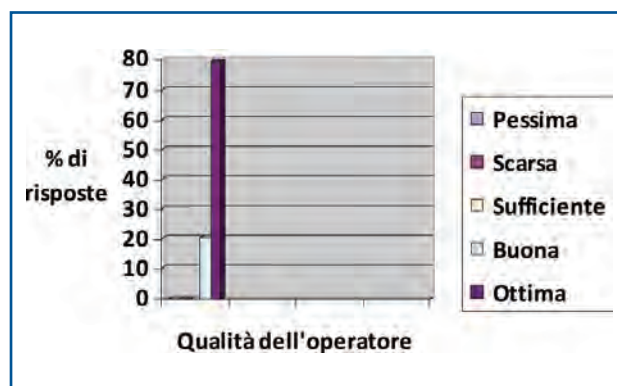


Figura 6. Valutazione da parte dei partecipanti sulla qualità dell'operatore (dietista).

A distanza di 6 mesi dall'inizio del percorso, 58 pazienti hanno effettuato il secondo controllo ambulatoriale; si rileva quindi un drop out del 21,6% (16 pazienti, di cui 12 femmine e 4 maschi).

Nelle tabelle 3 e 4 vengono riportati rispettivamente i dati relativi alla variazione del peso (espresso in kg ed in %) e della circonferenza addominale al t₃ dei 62 pazienti ed al t₃ ed al t₆ dei 58 partecipanti che hanno completato il percorso (completers).

Per quanto concerne gli esami ematochimici, al termine del programma il 76% (n. 44) dei partecipanti non presenta più alcun valore alterato ed il 14% (n. 8) presenta un solo dato patologico, come riportato nella tabella 5.

La tabella 6 illustra nel dettaglio le percentuali di pazienti completers che presentano rispettivamente gli

Tabella 3. Variazione del peso e della circonferenza addominale al t₃ dei 62 pazienti (intention to treat).

t ₃	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
Tutti (n=62)	-3.3±3.4 p<0.001	-3.9±3.9	-3.3±3.5 p<0.001
Femmine (n=47)	-3.1±3.2 p<0.001	-3.7±3.7	-2.9±3.3 p<0.001
Maschi (n=15)	-4.2±4.2 p=0.002	-4.4±4.6	-4.6±3.9 p<0.001

Tabella 4. Variazione del peso e della circonferenza addominale al t_3 ed al t_6 dei 58 pazienti che hanno completato il percorso (completers).

t_3	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
Tutti (n=58)	-3.3 $\pm$ 3.5 p<0.001	-3.8 $\pm$ 4.0	-3.3 $\pm$ 3.6 p<0.001
Femmine (n=44)	-3.0 $\pm$ 3.3 p<0.001	-3.6 $\pm$ 3.8	-2.8 $\pm$ 3.4 p<0.001
Maschi (n=14)	-4.4 $\pm$ 4.2 p=0.002	-4.7 $\pm$ 4.7	-5.0 $\pm$ 3.8 p<0.001
t_6	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
Tutti (n=58)	-4.8 $\pm$ 4.8 p<0.001	-5.5 $\pm$ 5.4	-4.9 $\pm$ 5.3 p<0.001
Femmine (n=44)	-4.4 $\pm$ 4.6 p<0.001	-5.3 $\pm$ 5.3	-4.4 $\pm$ 5.2 p<0.001
Maschi (n=14)	-5.9 $\pm$ 5.3 p=0.001	-6.2 $\pm$ 5.8	-6.4 $\pm$ 5.6 p<0.001

Tabella 5. Numero e percentuale di pazienti completers (n. 58) che presentano valori ematochimici alterati al t_0 e al t_6 .

Num. valori alterati	t_0		t_6	
	Num. pz	% pz	Num. pz	% pz
0	15	26	44	76
1	19	33	8	14
2	13	22	4	7
3	5	9	2	3
4	6	10	0	0

Tabella 6. Percentuale di completers (n. 58) che presentano parametri alterati al t_0 ed al t_6 .

Parametri alterati a t_0 e t_6	t_0	t_6	p
Glicemia ≥ 100 mg/dl	26%	7%	0.010
Colesterolo Totale ≥ 200 mg/dl	62%	17%	<0.001
Colesterolo HDL <40 mg/dl M, <50 mg/dl F	28%	10%	0.024
Trigliceridi ≥ 150 mg/dl	29%	3%	0.003

cemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi alterati alla baseline ed a fine percorso.

La correzione dello stile di vita migliora i valori assoluti dei trigliceridi (134 $\pm$ 111 vs 99 $\pm$ 46 mg/dl; p=0.08): tale parametro risulta infatti il valore maggiormente corretto. Viceversa, il colesterolo HDL risulta il dato meno modificato (56 $\pm$ 13 vs 58 $\pm$ 15 mg/dl; p=0.50), insieme alla glicemia.

Infine, la tabella 7 evidenzia le variazioni t_0 - t_6 dei parametri alterati nei pazienti che presentano le due valutazioni.

Tabella 7. Variazione dei parametri alterati a t_0 ed a t_6 nei pazienti che presentano le due valutazioni.

Variazione parametri t_0 - t_6	n	Variazione t_6 - t_0	p
Glicemia (mg/dl)	15	4 $\pm$ 10	0.15
Colesterolo Totale (200 mg/dl)	19	-17 $\pm$ 50	0.17
Colesterolo HDL <(mg/dl)	18	2 $\pm$ 11	0.50
Trigliceridi (150 mg/dl)	19	-35 $\pm$ 83	0.08

Discussione

Questo modello di percorso di gruppo, concepito per migliorare appropriatezza ed efficienza dell'intervento dietetico, ha dimostrato di essere discretamente efficace: i risultati del follow up a 6 mesi rilevano come l'approccio informativo-educativo sia utile nel determinare una variazione favorevole del peso corporeo (pari mediamente a 4,4 kg nelle donne ed a 5,9 kg negli uomini) e della circonferenza addominale (pari mediamente a 4,4 cm nelle donne ed a 6,4 cm negli uomini).

I risultati sono, in linea generale, migliori negli uomini sia per quanto riguarda la riduzione del peso che della circonferenza addominale, in quanto probabilmente i pochi che accettano di partecipare al percorso terapeutico sono maggiormente motivati.

Possiamo considerare tale percorso efficace, se lo confrontiamo con quello relativo allo studio di Kumana et al.⁽⁹⁾ dove un gruppo di pazienti obesi (con BMI medio di 38,0 kg/m²) viene seguito in un programma di counseling di gruppo (HELP: Healthy Eating and Lifestyle Program) di 10 settimane, in seguito al quale si registra un calo ponderale medio di 1,5 kg ed una riduzione della circonferenza addominale di 2,6 cm.

Invece Eichler et al.⁽¹⁰⁾ dimostrano che un trattamento cognitivo-comportamentale inserito in un programma di cure primarie per gruppi di pazienti obesi (con BMI medio di 33 kg/m²) determina un calo ponderale importante nei partecipanti, pari a 5 ed a 4 kg, rispettivamente a distanza di 6 e 12 mesi.

Dal punto di vista clinico è inoltre rilevante notare la tendenza alla normalizzazione dei parametri alterati: in particolare il 45% (n.26) dei pazienti completers normalizza il colesterolo totale, il 26% (n. 15) i trigliceridi, il 19% (n. 11) la glicemia ed infine il 18% (n. 10) il colesterolo HDL.

Read et al.⁽¹¹⁾ documentano che in un programma di intervento per gruppi di soggetti affetti da obesità associata a fattori di rischio per le malattie coronariche è possibile ottenere una media di calo ponderale pari a 3,1 kg (2,9%) a 3 mesi; tali risultati vengono mantenuti anche a 12 mesi, nonostante il programma risulti meno intensivo. Il calo di peso è per di più associato ad una riduzione dei seguenti parametri: pressione sistolica, colesterolo totale, emoglobina glicosilata e trigliceridi.

Tali dati risultano leggermente meno brillanti rispetto alla nostra casistica, probabilmente perché l'intervento si è rivolto a soggetti con obesità più avanzata e meno attivabili all'attività fisica.

Alla luce di tali risultati positivi da noi osservati con il modello proposto, si può affermare che un effetto sul peso e sul metabolismo quale quello ottenuto è sufficiente a ridurre le complicanze e le patologie correlate all'eccesso ponderale, quali il diabete mellito tipo 2, patologie cardiovascolari, patologie tumorali, dislipidemie ed ipertensione^(12,13,14). Emerge da questa analisi l'efficacia di un intervento di prevenzione sull'incremento

ponderale che può già tradursi in una sensibile riduzione della morbidità associata al sovrappeso.

Inoltre, va considerato come l'approccio di gruppo abbia determinato un'ottimizzazione delle risorse ambulatoriali, intesa come riduzione delle liste d'attesa (in media da 6 a 3 mesi).

Dal momento che lo scopo primario dell'intervento è quello di promuovere una variazione duratura del comportamento alimentare e dello stile di vita, è nostro obiettivo continuare a monitorare i parametri presi in considerazione nel tempo con follow-up a 1 ed a 2 anni. In tale occasione sarà quindi possibile programmare l'eventuale proseguimento del progetto, elaborando anche ulteriori proposte di estensione a fasce di popolazione affetta da altre patologie, come ad esempio il diabete mellito di tipo 2.

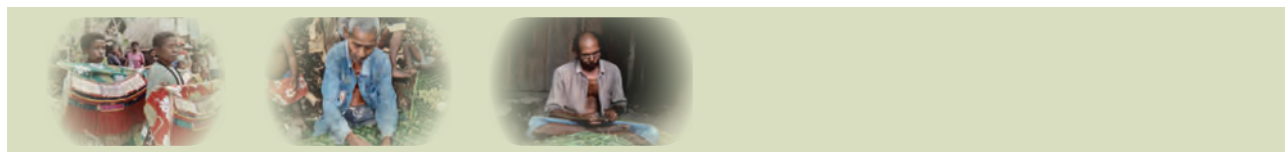
Conclusioni

In conclusione, i risultati dell'attività finora svolta risultano più che incoraggianti e sembrano dimostrare una sostanziale efficacia della metodologia utilizzata nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità.

È necessario, tuttavia, ampliare la casistica e confermare i dati attuali su scala maggiore.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute, Direzione Generale dei rapporti internazionali e delle politiche comunitarie, Obesità: un'epidemia in Europa e nel mondo, 26 settembre 2002 (www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=928&sub=4)
2. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM, Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of growing public health problem, *Am J Med Sci*, 2006 Apr; 331 (4): 166-74
3. Istat (Istituto Nazionale di Statistica), La vita quotidiana nel 2009, Indagine Multiscopo annuale sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", Anno 2009, capitolo 14 "Sovrappeso e obesità" (www3.istat.it/dati/catalogo/20110121_00inf_10_05_la_vita_quotidiana_nel_2009.pdf)
4. Sistema di sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), 2010
5. Bjorntorp P, The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease, *Acta Med Scand Suppl* 1998; 723: 121-134
6. LiGIO (Linee Guida Italiane Obesità. Identificare, valutare, trattare), 1999 (www.sio-triveneto.it/files%20pdf/LiGIO1999.pdf)
7. Progetto Obesità Piemonte (POP), Rete delle Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica Piemontesi (www2.aress.piemonte.it/.../53-la-nutrizione-clinica-nella-regione-piemonte-la-rete-delle-sc-di-dietetica-e-nutrizione-clinica.html)
8. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, Prevenzione primaria del diabete tipo 2, Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) (www.infodiabetes.it/files/PDF/2010_linee_guida.pdf)
9. Kumanika SK, Shults J, Fassbender J, Whitt MC, Brake V, Kallan MJ, Iqbal N, Bowman MA, Outpatient weight management in African-Americans: the Healthy Eating and Lifestyle Program (HELP) study, *Prev Med* 2005 Aug; 41 (2): 488-502
10. Eichler K, Zoller M, Steurer J, Bachmann LM, Cognitive-behavioural treatment for weight loss in primary care: a prospective study, *Swiss Med Wkly* 2007 Sep 8; 137 (35-36): 489-95
11. Read A, Ramwell H, Storer H, Webber J, A primary care intervention programme for obesity and coronary heart disease risk factor reduction, *Br J Gen Pract* 2004 Apr; 54 (501): 272-8
12. Grundy SM et al, *Circulation*, 2004; 110: 227-239
13. Diabetes Prevention Program, <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/#study>
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H et al, Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50



Fattori di rischio cardiovascolare lipidici e non lipidici in donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica



G.T. Russo¹, E.L. Romeo¹, A. Giandalia¹, A. Alibrandi², P. Villari¹, A. Mirto¹, S. Zaccuri¹, M.F. Stagno¹, G. Perdichizzi¹, M. Previti¹, A. Di Benedetto¹, D. Cucinotta¹

giuseppina.russo@unime.it

¹ UOC Medicina delle Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario di Messina;

² Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Messina

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Cardiopatia ischemica, Infiammazione cronica sistemica, Disfunzione endoteliale, Donne

Key words: Type 2 diabetes mellitus, Coronary artery disease, Chronic inflammation, Endothelial dysfunction, Women

Il Giornale di AMD, 2012;15:245-250

Riassunto

La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nelle donne affette da diabete di tipo 2. Oltre all'iperglicemia ed alla dislipidemia, altri fattori potrebbero contribuire a questo eccesso di rischio.

Scopo. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di diversi fattori di rischio comuni ed emergenti in un gruppo di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa con (n=36) e senza CHD (n=59).

Metodi. Di ogni paziente sono stati raccolti dati clinici ed antropometrici e dosati i livelli plasmatici di hsPCR, IL-6, resistina, VCAM-1, omocisteina (tHcy), folati, vitamina B12, oltre i comuni parametri lipidici e metabolici.

Risultati. Le donne diabetiche con CHD avevano età, durata della menopausa, durata del diabete maggiori ed una maggiore prevalenza di familiarità per CVD e di ipertensione arteriosa ($P<0.05$ tutti). Rispetto al gruppo di controllo, nelle donne affette da CHD vi era evidenza di livelli sierici significativamente superiori di creatinina ($P=0.007$) e trigliceridi ($P=0.005$). Non vi erano invece differenze significative tra i due gruppi nei valori di BMI e circonferenza vita, così come nei livelli di glicemia, HbA1c, colesterolo totale, LDL-C e HDL-C. Le donne con CHD presentavano inoltre livelli più elevati di tHcy ($P=0.01$), VCAM-1 ($P=0.03$) e resistina ($P=0.003$), mentre i livelli di folati, vitamina B12, hsPCR e IL-6 erano paragonabili tra i due gruppi. All'analisi multivariata, la funzionalità renale era il parametro più fortemente associato alla CHD in questa popolazione.

Conclusioni. I nostri dati sottolineano l'importanza dei fattori di rischio CHD non lipidici nelle donne con diabete di tipo 2.

Summary

Coronary heart disease (CHD) is the main cause of death in type 2 diabetic women. Besides hyperglycaemia and dyslipidemia, other factors may contribute to this excessive atherosclerotic risk.

Aim of the study. The aim of this study was to evaluate the prevalence of several common and emerging CHD risk factors in a group of postmenopausal type 2 diabetic women with (n=36) and without CHD (n=59).

Methods. Clinical and anthropometric data were collected, and metabolic and lipid profile, as well as plasma levels of total homocysteine (tHcy), folate, vitamin B12, hs-PCR, IL-6, resistin and VCAM-1 were measured in all the participants.

Results. Age, menopause and diabetes duration, CVD familiarity and prevalence of hypertension were significantly greater in diabetic women with CHD ($P<0.05$ for all comparisons). CHD women also showed higher levels of creatinine ($P=0.007$) and triglycerides ($P=0.005$). The two groups were comparable for BMI, waist circumference, fasting plasma glucose, HbA1c, total cholesterol (T-C), LDL-C, HDL-C. Moreover, CHD diabetic women showed significantly higher levels of tHcy ($P=0.01$), VCAM-1 ($P=0.03$) and resistin ($P=0.003$), whereas no difference in folate, vitamin B12, hs-PCR and IL-6 levels were noted between the two groups. At multivariate analysis, renal function was the stronger risk factor associated with CHD in this population.

Conclusions. Our data point to the role of non lipid CHD risk factors in post-menopausal type 2 diabetic women.

Introduzione

La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2⁽¹⁾.

In molti gruppi etnici il diabete presenta una maggiore prevalenza tra le donne⁽²⁾, che sono così esposte ad una maggiore morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (CVD). Il diabete sembra infatti annullare il "vantaggio pre-menopausale" legato all'azione cardioprotettiva degli estrogeni^(1,3), tanto che le donne diabetiche presentano un rischio di CVD 2-3 volte maggiore^(4,5) ed un tasso di mortalità più elevato rispetto alle donne non diabetiche, anche prima della menopausa^(6,7).

Anche se il diabete è un potente e ben riconosciuto fattore di rischio per CVD, questo eccesso di rischio non è ascrivibile alla sola iperglicemia ma altri fattori, quali la dislipidemia aterogena tipicamente associata al diabete, l'infiammazione sistemica di basso grado ed il danno endoteliale, potrebbero giocare un ruolo nell'accelerare il processo aterosclerotico nelle donne diabetiche.

Nella genesi del rischio aterosclerotico dei soggetti diabetici, particolare importanza viene data alla cosid-

detta "ipotesi lipidica". Accanto all'ipercolesterolemia, anche la presenza di bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C), insieme ad un aumento dei livelli di trigliceridi, alla presenza di LDL piccole e dense (sLDL) e all'iperlipidemia postprandiale⁽⁸⁾ sono stati associati al rischio CVD di questi pazienti.

Tra i fattori di rischio non lipidici, l'infiammazione sistemica gioca senz'altro un ruolo cruciale, tanto che oggi l'aterosclerosi viene considerata una malattia infiammatoria cronica^(9,10).

La flogosi cronica sembra inoltre implicata nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 e dell'insulino-resistenza^(11,12). Accanto ad alcuni marcatori di flogosi, come la proteina C-reattiva (hsPCR), che si sono dimostrati in grado di predire, in modo consistente, l'insorgenza della CVD anche nei pazienti diabetici⁽¹³⁾, per altri come la resistina, il ruolo nell'obesità, nell'insulino-resistenza e nel rischio CVD appare ancora controverso^(14,15). La resistina è un ormone proteico sintetizzato nel tessuto adiposo dai macrofagi e dai pre-adipociti, che si è dimostrato in grado di stimolare il rilascio di citochine pro-infiammatorie e di intervenire nel metabolismo glucidico, stimolando la neoglucogenesi epatica e inibendo l'up-take di glucosio⁽¹⁶⁾. Gli studi animali sulla resistina sembrano indicare un suo ruolo nell'insulino-resistenza e nel diabete mellito di tipo 2^(14,17), mentre nell'uomo il valore predittivo di questo marcatore appare ancora incerto⁽¹⁵⁾. L'interleuchina 6 (IL-6) è una molecola dell'infiammazione secreta da numerosi tipi cellulari, inclusi gli adipociti, in grado di influenzare il rilascio di diverse molecole dell'infiammazione, tra cui la PCR. I livelli di IL-6 sono aumentati nell'obesità e dopo la menopausa e sono stati associati ad un aumentato rischio CVD⁽¹⁸⁾, oltre che all'insulino-resistenza e al diabete di tipo 2⁽¹²⁾.

Anche alcuni marcatori di disfunzione endoteliale potrebbero contribuire a definire il rischio di CVD nelle donne diabetiche. La VCAM-1 (molecola di adesione cellulare-1) appartiene ad una famiglia di molecole espresse sulla superficie delle cellule endoteliali e consente l'adesione di linfociti e monociti circolanti all'endotelio, una delle prime fasi del processo aterosclerotico⁽¹⁹⁾. I livelli di sVCAM-1 sono inoltre stati associati allo sviluppo del diabete di tipo 2 e al rischio di morte per CVD⁽²⁰⁾.

Tra i fattori di rischio cosiddetti "emergenti", l'ipermocisteinemia moderata è stata per lungo tempo considerata un potenziale fattore di rischio CVD, tanto nella popolazione generale quanto in quella con diabete, anche se il suo ruolo appare ancora oggi controverso e, in generale, poco studiato nelle donne^(21, 22).

Infatti, nonostante la CHD sia la principale causa di morte in entrambi i sessi, il ruolo dei diversi fattori di rischio CVD non è stato adeguatamente valutato nelle donne, ed in particolare in quelle affette da diabete di tipo 2, in cui una maggiore prevalenza dei fattori di rischio CVD noti ed emergenti, e/o un loro maggior impatto clinico potrebbero spiegarne la precoce ed elevata morbilità e mortalità per CHD⁽⁷⁾.

Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare la prevalenza di diversi fattori di rischio comuni ed emergenti in un gruppo di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa con e senza CHD.

Materiali e metodi

Hanno partecipato allo studio 95 donne in menopausa affette da diabete mellito di tipo 2 (36 con e 59 senza cardiopatia ischemica), reclutate tra i soggetti afferenti all'ambulatorio di Diabetologia del Policlinico Universitario di Messina. La menopausa è stata definita come periodo di amenorrea superiore a 12 mesi nelle donne con utero intatto o, nelle donne sottoposte a isterectomia, considerando la data dell'intervento come data di inizio.

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 è stata posta secondo i criteri dell'American Diabetes Association (ADA) del 1997 e tutte le pazienti erano in trattamento con terapia dietetica, ipoglicemizzanti orali, insulina o una associazione tra questi al momento dello studio.

I criteri di esclusione, validi per tutte le partecipanti, comprendevano: terapia ormonale sostitutiva, farmaci ipolipemizzanti (fibrati, statine, acidi grassi omega 3), glitazoni, farmaci antiinfiammatori non steroidei e corticosteroidi; valori di creatinina serica >1.5 mg/dl, macroalbuminuria, insufficienza renale, epatica, cardiaca, neoplasie, patologie tiroidee non trattate o malattie infiammatorie sistemiche nei 6 mesi precedenti allo studio. Tutte le partecipanti allo studio hanno fornito il loro consenso informato.

I dati clinici sono stati raccolti mediante un questionario standardizzato. Tutte le partecipanti sono state sottoposte a prelievo venoso dopo 12-14 ore di digiuno. I livelli a digiuno di glucosio e creatinina sono stati dosati con metodiche standardizzate. L'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è stata dosata con la tecnica HPLC (valori normali nel nostro laboratorio: 4-6%).

Il colesterolo totale (TC) e i livelli di trigliceridi sono stati dosati con metodiche enzimatiche standardizzate. Il colesterolo LDL (LDL-C) è stato dosato con l'utilizzo di reagenti dell'Equal Diagnostics (Exton, PA). Il colesterolo HDL (HDL-C) è stato dosato direttamente mediante l'utilizzo di kit Roche Diagnostics (Indianapolis, IN). I livelli di hs-PCR sono stati dosati con un test ad alta sensibilità (Dade Behring Inc., Deerfield, Illinois); quelli di IL-6, resistina e sVCAM-1 sono stati determinati con il metodo ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota). La concentrazione plasmatica di tHcy è stata misurata con tecnica HPLC, mentre i livelli plasmatici di folati e vitamina B12 sono stati dosati con tecnica radioimmunologica.

La cardiopatia ischemica (CHD) è stata definita come storia clinica documentata di cardiopatia ischemica cronica, infarto miocardico, by-pass coronarico, o angioplastica coronarica.

Risultati

Le caratteristiche cliniche delle donne diabetiche partecipanti allo studio sono mostrate nella tabella 1. Le donne diabetiche con CHD avevano età, durata della menopausa e durata del diabete maggiori rispetto alle donne senza CHD, insieme ad una maggiore prevalenza di familiarità per CVD ($P < 0.05$ tutti). I due gruppi erano invece paragonabili per BMI, circonferenza vita, valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Nel gruppo con CHD vi era, inoltre, un maggior numero di donne in trattamento con insulina (22% verso

Tabella 1. Caratteristiche cliniche nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie $\pm$ SD. Sono mostrati solo i valori di p significativi; p 1 = p corretto per età. PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; OHAs, ipoglicemizzanti orali.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
Età (anni)	62.20 $\pm$ 8.12	70.5 $\pm$ 7.49	0.0001	
Durata della menopausa (anni)	11.54 $\pm$ 8.37	21.92 $\pm$ 9.19	0.0001	0.04
Durata del diabete (anni)	7.21 $\pm$ 10.06	12.25 $\pm$ 8.54	0.02	-
Familiarità per CVD				
n. (%)	13 (22.03)	20 (55.5)	0.001	-
Familiarità per diabete				
n. (%)	27 (45.8)	19 (52.8)	-	-
Fumatrici				
n. (%)	7 (11.9)	1 (2.8)	-	-
Bevande alcoliche				
n. (%)	11 (18.64)	3 (8.3)	-	-
Peso (Kg)	74.87 $\pm$ 15.41	73.53 $\pm$ 11.11	-	-
BMI (Kg/m ²)	30.72 $\pm$ 5.75	30.75 $\pm$ 4.93	-	-
Circonferenza vita (cm)	101.00 $\pm$ 11.63	101.69 $\pm$ 10.79	-	-
PAS (mm Hg)	138.47 $\pm$ 18.71	138.06 $\pm$ 14.16	-	-
PAD (mm Hg)	79.32 $\pm$ 9.26	77.64 $\pm$ 9.45	-	-
Ipertensione arteriosa				
n. (%)	38 (64.4)	34 (94.4)	0.001	
Terapia con OHAs n. (%)	49 (83.05)	27 (75%)	-	-
Terapia con metformina n. (%)	41 (69.5)	20 (55.6)	-	-
Terapia insulinica n. (%)	1 (1.7)	8 (22.2)	0.001	0.001

2%), mentre non vi erano differenze significative nella percentuale di soggetti in trattamento con metformina e/o altri ipoglicemizzanti orali. La percentuale dei soggetti con ipertensione arteriosa, definita come elevati valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica, e/o terapia antiipertensiva in atto, era significativamente maggiore nelle donne diabetiche con rispetto a quelle senza CHD ($P = 0.001$).

La tabella 2 mostra il profilo metabolico e l'assetto lipidico nelle donne diabetiche di tipo 2 partecipanti allo studio in base alla presenza della CHD. Rispetto alle donne di controllo, quelle con CHD avevano livelli seri- ci a digiuno significativamente più elevati di creatinina ($P = 0.003$) e trigliceridi ($P = 0.003$), mentre non vi erano differenze nei livelli di glicemia, HbA_{1c}, né in quelli di colesterolo totale, LDL-C e HDL-C tra i due gruppi, che non erano in trattamento con farmaci ipolipemizzanti al momento dello studio.

Tabella 2. Profilo lipidico e metabolico nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie $\pm$ SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi; p 1 = p corretto per età. LDL-C, colesterolo LDL; HDL-C, colesterolo HDL.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
Glicemia a digiuno (mg/dl)	160.12 $\pm$ 45.65	163.06 $\pm$ 54.35	-	-
HbA _{1c} (%)	7.60 $\pm$ 1.49	7.56 $\pm$ 1.53	-	-
Creatinina (mg/dl)	0.87 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.29	0.003	0.05
Colesterolo totale (mg/dl)	188.53 $\pm$ 29.16	178.51 $\pm$ 27.26	-	-
LDL-C (mg/dl)	117.32 $\pm$ 26.81	112.81 $\pm$ 25.09	-	-
HDL-C (mg/dl)	49.83 $\pm$ 13.66	48.29 $\pm$ 13.54	-	-
LDL/HDL	2.60 $\pm$ 1.08	2.29 $\pm$ 0.76	-	-
Trigliceridi (mg/dl)	102.36 $\pm$ 40.80	134.80 $\pm$ 57.63	0.003	0.002

Quando i livelli dei marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale sono stati paragonati nei due gruppi (Tabella 3), le donne diabetiche con CHD avevano livelli significativamente più elevati di tHcy ($P = 0.002$), resistenza ($P = 0.001$ e $P = 0.005$, dopo correzione per età) e sVCAM-1 ($P = 0.048$).

I livelli plasmatici di IL-6, vitamina B12 e folati erano paragonabili tra i due gruppi ($P > 0.05$), così come i livelli i livelli circolanti di hsPCR, che erano elevati sia nelle donne con CHD sia in quelle di controllo (5.02 mg/L e 4.90 mg/L, rispettivamente; $P > 0.05$).

Tabella 3. Livelli plasmatici di omocisteina (tHcy), vitamine B, marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie $\pm$ SD. Sono mostrati solo i valori di p significativi. p 1 = p corretto per età.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
tHcy (mmol/l)	12.67 $\pm$ 5.43	16.33 $\pm$ 7.37	0.002	-
Folati (ng/mL)	4.97 $\pm$ 2.52	4.92 $\pm$ 1.93	-	-
Vit B12 (pg/mL)	396.59 $\pm$ 181.79	409.48 $\pm$ 203.98	-	-
hsPCR (mg/L)	5.02 $\pm$ 7.34	4.90 $\pm$ 4.55	-	-
IL-6 (pg/ml)	3.04 $\pm$ 3.84	3.35 $\pm$ 2.03	-	-
Resistina (ng/ml)	9.41 $\pm$ 3.33	12.43 $\pm$ 5.21	0.001	0.005
sVCAM-1 (ng/ml)	748.18 $\pm$ 194.8	940.11 $\pm$ 481.97	0.048	-

Correlazione univariata tra marcatori di flogosi sistemica e danno endoteliale e parametri in studio. In tutte le donne partecipanti allo studio i livelli di hsPCR e IL-6 correlavano significativamente con il BMI ($P < 0.001$ per entrambi) e la circonferenza vita ($P = 0.005$ per entrambi). Inoltre, l'IL-6 correlava significativamente con il rapporto LDL/HDL ($P = 0.03$), la trigliceridemia ($P = 0.04$) e negativamente con i livelli di HDL-C ($P = 0.003$). I livelli di tHcy correlavano significativamente con la creatinina ($P < 0.001$) e negativamente con i folati ($P = 0.007$), mentre i livelli di sVCAM-1 correlavano negativamente con l'HbA_{1c} ($P = 0.006$).

I livelli di resistina correlavano significativamente con quasi tutti i parametri in studio; in particolare con il BMI ($P = 0.01$), la circonferenza vita ($P = 0.03$), la pressione arteriosa sistolica e diastolica ($P = 0.03$ e 0.02 , rispettivamente), la creatinina ($P = 0.01$), i trigliceridi ($P = 0.002$) e i folati ($P = 0.03$), e negativamente con i livelli di HDL-C ($P = 0.03$).

La hsPCR e l'IL-6 correlavano inoltre significativamente tra di loro ($P < 0.001$ per entrambi), mentre la resistina mostrava correlazioni significative con tutti i marcatori in studio, ed in particolare con i livelli di tHcy ($P = 0.04$), hsPCR ($P = 0.03$), cVCAM-1 ($P < 0.001$) e IL-6 ($P = 0.01$).

Fattori associati alla CHD nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa. La creatininemia, la terapia con insulina, l'ipertensione arteriosa, la familiarità per CHD, i livelli di resistina, la durata della menopausa, l'età, i livelli di tHcy, la durata del diabete, la trigliceridemia e i livelli di sVCAM-1 erano i fattori significativamente ed indipendentemente associati alla CHD nelle donne diabetiche partecipanti allo studio ($P < 0.05$), sebbene con un peso statistico diverso (Tabella 4). Al contrario, i livelli di LDL-C non erano predittivi per la CHD in questa coorte.

Tabella 4. Fattori associati in maniera significativa ed indipendente alla cardiopatia ischemica (CHD) all'analisi multivariata nelle donne diabetiche di tipo 2 partecipanti allo studio. CHD, cardiopatia ischemica; tHcy, omocisteina plasmatica totale; 95% CI, intervallo di confidenza.

	B	p	OR	95% CI
Creatinina	4.19	0.006	65.777	3.420-1264.983
Terapia insulinica	2.81	0.01	16.571	1.975-139.059
Iipertensione arteriosa	2.24	0.004	9.395	2.050-43.058
Familiarità CHD	1.306	0.04	3.692	1.052-12.957
Resistina	0.180	0.003	1.197	1.062-1.348
Durata menopausa	0.131	0.001	1.140	1.063-1.223
Età	0.126	0.001	1.134	1.067-1.204
tHcy	0.09	0.02	1.098	1.017-1.186
Durata diabete	0.055	0.04	1.056	1.002-1.113
Trigliceridi	0.014	0.004	1.014	1.004-1.023
sVCAM-1	0.002	0.02	1.002	1.000-1.004

Discussione e conclusioni

Le donne affette da diabete mellito presentano un elevato rischio CVD. Il diabete sembra infatti eliminare le differenze di genere che caratterizzano la mortalità e morbilità per CHD nella popolazione generale (6,7).

Sebbene la CHD sia ormai largamente riconosciuta come una malattia a patogenesi multifattoriale, l'attenzione dei clinici è spesso rivolta solo alla valutazione del profilo lipidico e, in particolare, dei valori di LDL-C. Sebbene il colesterolo LDL rimanga l'obiettivo principale per la riduzione del rischio CVD anche nei soggetti diabetici, numerose evidenze suggeriscono invece che diversi altri fattori, lipidici e non lipidici, possano contribuire al rischio di CHD anche nelle donne con diabete mellito di tipo 2^(7, 23).

In generale, tutte le donne partecipanti al nostro studio presentavano valori di LDL-C modicamente elevati rispetto ai target oggi suggeriti per i soggetti diabetici e tali valori erano sovrapponibili nelle donne con e senza CHD. All'analisi multivariata, inoltre, le concentrazioni di LDL-C non apparivano tra i fattori correlati in maniera indipendente con la CHD in questa popolazione, mentre un'associazione indipendente è stata riscontrata con la trigliceridemia. E' infatti noto come nelle condizioni di insulino-resistenza ed in particolare nel diabete di tipo 2 la dislipidemia sia caratterizzata da elevati valori di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL, oltre che da alterazioni più fini del metabolismo e nella composizione delle lipoproteine, spesso con valori di LDL-C entro il *range* della norma^(8, 24). Anche se non si può escludere che la scarsa numerosità del campione abbia giocato un ruolo in questi risultati, i nostri dati ottenuti su una ben selezionata popolazione di donne

diabetiche, che non erano trattate con farmaci ipolipemizzanti, suggeriscono come altri fattori giochino un ruolo preponderante nel rischio di CHD, al di là dello stesso LDL-C.

Tra questi altri fattori, i nostri dati confermano l'importanza della funzionalità renale, dell'ipertensione arteriosa e della familiarità per CVD. L'insufficienza renale cronica si associa infatti ad un aumento del rischio di CVD, che rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti⁽²⁵⁾. L'associazione con le malattie cardiovascolari sembra inoltre influenzata dalla presenza di diverse combinazioni di fattori di rischio, essendo ancora più elevata nei pazienti affetti da diabete mellito⁽²⁶⁾. L'ipertensione arteriosa è uno dei classici fattori di rischio CVD e, in numerosi studi su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, la sua prevalenza sembra maggiore nelle donne rispetto agli uomini, con un forte impatto sulla CHD⁽²⁷⁾. Anche la familiarità sembra giocare un ruolo significativo sul rischio di CHD, dal momento che questa riconosce come base fisiopatologica l'interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali.

I nostri dati sembrano confermare l'importanza predittiva di tutti questi fattori in una popolazione ad elevato rischio CVD come quella delle donne affette da diabete di tipo 2.

Tuttavia, accanto a quelli già noti, dal nostro studio emerge il ruolo di altri fattori cosiddetti "emergenti", come la resistina, la tHcy e la sVCAM-1, anch'essi associati in maniera indipendente alla CHD nella nostra popolazione di donne diabetiche, seppur con un peso statistico nettamente inferiore rispetto ai fattori appena citati.

L'attuale interpretazione dell'aterosclerosi come malattia infiammatoria cronica ha indirizzato l'attenzione dei ricercatori verso i marcatori di flogosi e la loro capacità di predire il rischio cardiovascolare. In questo contesto svolge un ruolo essenziale il tessuto adiposo, in grado di sintetizzare e secernere le «adipochine», proteine coinvolte nella flogosi, nella crescita cellulare fino all'omeostasi glicemica⁽²⁸⁾. Resistina, tHcy e sVCAM-1, sono stati tutti e tre variamente associati all'insulino-resistenza, al diabete di tipo 2 e, soprattutto, al rischio di CVD. I nostri dati suggeriscono come questi fattori possano giocare un ruolo anche nelle donne diabetiche, meritando di essere indagati in studi prospettici di maggiori dimensioni.

Sull'omocisteina, in particolare, diversi studi ne hanno indagato il potenziale ruolo come fattore di rischio per CHD, tanto nella popolazione generale quanto in quella affetta da diabete, riportando però risultati contrastanti ed in larga parte deludenti^(21, 22, 29). Tuttavia, anche se i meccanismi con cui l'iperomocisteinemia si associa all'aterosclerosi non sono ad oggi del tutto noti, anch'essa sembra coinvolta nella flogosi sistemica, come dimostrato dalla sua capacità di indurre il rilascio di citochine pro-infiammatorie e di molecole di adesione cellulare,

influenzando così la formazione e la progressione della placca aterosclerotica, oltre a stimolare direttamente l'adesione dei monociti alla parete vasale (29). Resta quindi da stabilire se, anche alla luce di queste relazioni, l'omocisteina possa costituire un fattore di rischio specificamente nelle donne ed in particolare in quelle affette da diabete di tipo 2, sebbene, come riportato dal nostro gruppo, i livelli plasmatici di tHcy nelle donne diabetiche sono paragonabili a quelli delle donne non diabetiche e sembrano regolati dagli stessi fattori, come la menopausa o il background genetico⁽³⁰⁾.

Infine, non si deve dimenticare che il diabete di per sé è un potente fattore di rischio per CHD, come confermato anche dai nostri dati. Infatti, all'analisi multivariata, la terapia insulinica e la durata del diabete, insieme all'età ed alla durata della menopausa erano anch'essi associati alla CHD nelle donne esaminate, suggerendo come l'età più avanzata e la maggiore durata di malattia, anche per il progressivo deterioramento della funzionalità renale ad essi associati, possano contribuire alla CHD nelle donne diabetiche.

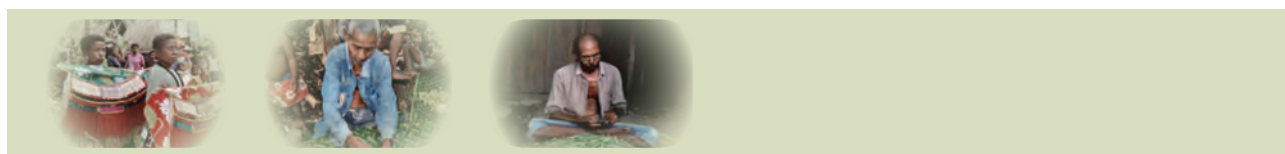
Accanto a fattori di rischio noti per CHD, come la funzionalità renale, l'ipertensione arteriosa, lo stesso diabete e la familiarità, i nostri dati sottolineano l'importanza dei marcatori di flogosi e disfunzione endoteliale nel rischio CHD di donne diabetiche di tipo 2, a parità di valori di LDL-C. Tutti questi fattori potrebbero quindi contribuire a determinare il rischio residuo che tanto incide sulla morbilità e mortalità dei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Conflitto di interesse: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 2:120-26, 1979.
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 21:518-24, 1998.
3. Raza JA, Reinhart RA, Movahed A. Ischemic heart disease in women and the role of hormone therapy. *Int J Cardiol* 96:7-19, 2004.
4. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 155:57-61, 1995.
5. Barrett Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *J Am Med Assoc* 265:627-31, 1991.
6. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 158:617-21, 1998.
7. Rivelles AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:474-80, 2010.
8. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 46: 733-49, 2003.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-43, 2002.

10. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391-7, 2003.
11. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 52:1799-805, 2003.
12. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327-34, 2001.
13. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 8:28-36, 2006.
14. Burnett MS et al. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 64-68, 2006.
15. Janke J et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 10:1-5, 2002.
16. Palanivel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G. Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia*. 49:183-90, 2006.
17. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-12, 2001.
18. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14:741-51, 2008.
19. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 3171-82, 2009.
20. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Increased levels of Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes. The Hoorn Study. *Diabetes* 49: 485-91, 2000.
21. Russo GT, Di Benedetto A, Magazzù D, Giandalia A, Giorda CB, Ientile R, et al. Mild hyperhomocysteinemia, C677T polymorphism on methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of macroangiopathy in type 2 diabetes: a prospective study. *Acta Diabetol* 48:95-101, 2011.
22. Russo GT, Cucinotta D. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk in diabetes mellitus *Ann Ist Super Sanita* 39:153-63, 2003.
23. Fruchart JC, Sachs FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceske R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 102: 1K-34K, 2008.
24. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 210:294-301, 2010.
25. Rodriguez-Iturbe B, Correa-Rotter R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opin Pharmacother* 11:2687-98, 2010.
26. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 102:47-53, 2008.
27. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 27:2898-904, 2004.
28. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (11 Suppl 1):S64-73, 2008.
29. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *The New Engl J Med* 338: 1042-50, 1998.
30. Russo GT, Di Benedetto A, Alessi E, Giandalia A, Gaudio A, Ientile R, et al. Menopause modulates homocysteine levels in diabetic and non-diabetic women. *J Endocrinol Invest* 31 :546-51, 2008.



Blinding: chi ha gli occhi coperti? L'ambiguità terminologica di singolo, doppio e triplo cieco



A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org

Presidente Fondazione GIMBE

Parole chiave: Cecità, Bias di accertamento dell'esito, Trial clinici randomizzati

Key words: Blinding, Ascertainment bias, Randomized clinical trials

Il Giornale di AMD, 2012;15:251-252

Riassunto

In un trial controllato randomizzato il blinding viene utilizzato per nascondere quale trattamento ricevono i due gruppi di pazienti. Quali categorie di soggetti coinvolti nel trial possono essere blinded? Perché le definizioni classiche di "singolo, doppio e triplo cieco" sono fuorvianti? Quali bias possono verificarsi in un open trial? A cosa serve il double-dummy? E' possibile valutare in cieco gli outcome nei trial "in aperto"? Quali strategie adottare se è impossibile mascherare il trattamento? Come verificare il successo del blinding? Esistono condizioni in cui è lecito aprire i codici prima della conclusione del trial?

Summary

In randomized controlled trials, blinding is used to hide the intervention received by the two groups of patients. What categories of people involved in the trial may be blinded? Why the traditional definitions of "single, double and triple blind" are ambiguous? Which bias can affect open trials? What is double-dummy? Is it possible a blinded outcome assessment in open trials? Which strategies may be adopted when the intervention can't be masked? How to verify if blinding was successful? Are there any situations where it is permitted to open the codes of treatment before the trial ends?

Nei trial controllati e randomizzati (RCTs) il concetto di mascheramento/occultamento/cecità entra in gioco in due diversi momenti. Prima della randomizzazione l'occultamento della lista (*allocation concealment*) ha l'obiettivo di prevenirne il sovvertimento e il conseguente bias di selezione. Dopo la randomizzazione, la cecità (*blinding*) impedisce a una o più categorie di soggetti coinvolti nel trial di conoscere il trattamento assegnato.

In tutti i trial l'occultamento della lista di randomizzazione è sempre possibile ed efficace nel prevenire il bias di selezione. Viceversa, il *blinding* non è sempre attuabile per motivazione etiche e/o pratiche (*open trial*), e la sua efficacia nel prevenire i bias dipende da numerose variabili.

Il CONSORT statement sottolinea la necessità di riportare sia il processo di *allocation concealment* - approfondito nel numero precedente - sia quali soggetti sono *blinded*, nonché le strategie utilizzate per attuare il *blinding*.

1. Ambiguità delle definizioni classiche

Deveraux e coll. hanno dimostrato che l'interpretazione del concetto di *blinding* è molto variabile, sia da parte dei medici, sia dei testi di epidemiologia clinica ed EBM. Il 75% dei medici ed il 74% dei testi esaminati concordano nel definire "singolo cieco" la mancata conoscenza del tratta-

to assegnato da parte del paziente; le percentuali scendono, rispettivamente, al 38% e 43% nell'interpretazione di "doppio cieco"; per il "triplo cieco" crollano al 18% e 14%. Nello stesso studio, solo la metà di 200 trial in doppio cieco analizzati identificava quali gruppi di soggetti non erano a conoscenza del trattamento assegnato. Pertanto gli Autori ribadiscono, in linea con il CONSORT Statement, la necessità di identificare quali soggetti sono *blinded*, abbandonando la classica terminologia (singolo, doppio, triplo cieco) poco riproducibile e di conseguenza ambigua.

2. Chi può essere blinded?

Essere a conoscenza del trattamento assegnato può influenzare, consciamente o senza volerlo, il giudizio di varie categorie di soggetti coinvolti nel trial.

Participants: soggetti randomizzati.

Healthcare providers: medici, infermieri, fisioterapisti e altri professionisti che assistono i partecipanti e/o somministrano l'intervento.

Data collectors: professionisti che raccolgono i dati (segni, sintomi, questionari, etc); possono identificarsi con gli *healthcare providers* e/o con gli *outcomes assessors*.

Outcomes assessors: professionisti che hanno il compito di definire se il partecipante ha raggiunto, o meno, l'outcome di interesse.

Data analysts: statistici che analizzano i dati.

Data safety and monitoring committee: comitato che rivede i dati sulla sicurezza-efficacia dei trattamenti.

Writers: autori del manoscritto.

Il CONSORT Statement raccomanda (item 11) agli Autori di:

- riportare quali soggetti sono *blinded*: partecipanti, professionisti che erogano l'assistenza, valutatori degli esiti, statistici che analizzano i dati;
- riportare quali soggetti non sono *blinded*, specificando le motivazioni;
- descrivere le tecniche di *blinding* incluse le variabili (odore, colore, sapore, consistenza, etc) che rendono apparentemente identici i trattamenti;
- documentare le modalità per verificare il successo del *blinding*.

3. Potenziali bias

L'impossibilità di attuare il *blinding* - o il suo insuccesso - introducono due principali bias che possono sovrastimare in maniera variabile l'efficacia dei trattamenti.

Detection bias (ascertainment bias). Il bias di accertamento dell'esito consegue alla possibilità che l'*outcomes*

assessor sia condizionato dal conoscere quale trattamento riceve il paziente. Negli studi che misurano outcome soggettivi - riportati dal paziente - è anche definito *reporting bias*. Viene prevenuto mantenendo *blinded* partecipanti, *outcomes assessors* e possibilmente anche *healthcare providers*. All'aumentare dell'oggettività dell'outcome, diminuisce la probabilità del *detection bias*, che di fatto scompare se l'outcome è... la morte del paziente.

Performance bias. Consiste nella differenza sistematica dell'assistenza erogata ai due gruppi di pazienti, conoscendo quale trattamento è stato assegnato. Anche se la standardizzazione del protocollo non dovrebbe permetterlo è frequente, ad esempio, il *concomitant treatment bias*, somministrazione di altre terapie che riducono la probabilità dell'esito nel gruppo dei trattati e/o la aumentano in quello dei controlli. Il *performance bias* si previene mantenendo *blinded* partecipanti e *healthcare providers*.

4. Quando il *blinding* non è possibile

Idealmente un trial dovrebbe mantenere *blinded* tutte le categorie di soggetti coinvolti; se questo obiettivo è facilmente raggiungibile negli studi che confrontano una terapia farmacologica con il placebo, alcuni trial che prevedono un controllo attivo richiedono specifiche strategie.

Se lo studio confronta due terapie farmacologiche con differente modalità/via di somministrazione è necessario prevedere il doppio placebo (*double dummy*): ad esempio, al gruppo dei trattati viene somministrato il farmaco orale e il placebo per via parenterale, mentre al gruppo di controllo placebo per os e farmaco attivo per via parenterale.

Quando uno o entrambi i trattamenti non sono "mascherabili" (chirurgia, terapie interventistiche, terapie manuali, etc), partecipanti e *healthcare providers* sono inevitabilmente a conoscenza del trattamento. In questi studi è possibile effettuare una valutazione in cieco degli outcome, attraverso professionisti che non conoscono il trattamento ricevuto dal paziente (*outcomes assessment committee*). Questa modalità può essere utilizzata solo se l'esito è valutato sui risultati di indagini strumentali e non direttamente sul paziente, la cui presenza potrebbe "contaminare" il giudizio degli *outcomes assessors*.

Infine, per gli outcome di laboratorio che non presentano margini di rilevazione soggettiva, l'utilizzo di strumenti accurati e ben calibrati previene il bias di accertamento dell'esito.

5. Il *blinding* è sempre efficace?

Il successo del *blinding* può essere verificato tramite questionari somministrati ai soggetti *blinded*. In linea teorica, la possibilità di identificare il trattamento assegnato dovrebbe essere casuale. In pratica, anche se le metodologie di *blinding* sono adeguate, alcuni fattori contribuiscono a un precoce "smascheramento" del trattamento: effetti avversi, percezione che i pazienti con outcome favorevoli appartengano al gruppo sperimentale.

Nonostante le raccomandazioni del CONSORT Statement, la verifica del successo del *blinding* viene effettuata in un numero trascurabile di trial, per cui permane no-

tevole incertezza sulle metodologie per effettuare queste valutazioni. In ogni caso, gli Autori dovrebbero sempre riportare qualunque fallimento delle procedure di *blinding*.

6. Quando "scoprire le carte"

Il protocollo del trial dovrebbe elencare le condizioni che autorizzano l'apertura dei codici, solitamente giustificata per garantire la sicurezza dei pazienti: effetti avversi, specialmente se non prevedibili, terapie di emergenza. L'eventuale "abbandono" del paziente, se non determinato da specifici effetti collaterali, non costituisce invece una motivazione ragionevole per "scoprire le carte".

Articolo riprodotto con permesso da: GIMBEnews 2009;2:2-3.

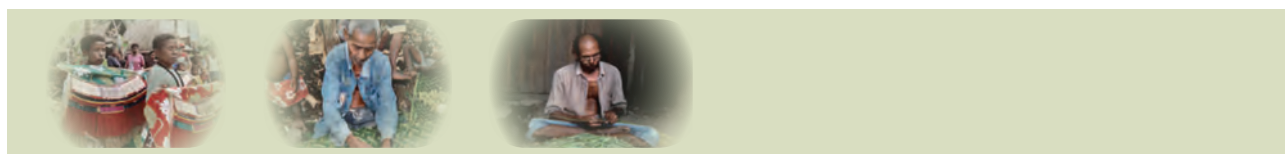
BIBLIOGRAFIA

Lecture introduttive

- Forder PM, Gebiski VJ, Keech AC. Allocation concealment and blinding: when ignorance is bliss. *Med J Aust* 2005;182:87-9.
- Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696-700.
- Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136:254-9.
- Devereaux PJ, Bhandari M, Montori VM, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. Double blind, you are the weakest link--good-bye! *Evidence-Based Medicine* 2002;7:4-5.
- Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:2000-3.
- Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000;321:504.

Approfondimenti

- Sackett DL. Commentary: Measuring the success of blinding in RCTs: don't, must, can't or needn't? *Int J Epidemiol* 2007;36:664-5.
- Hróbjartsson A, Forfang E, Haahr MT, Als-Nielsen B, Brorson S. Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. *Int J Epidemiol* 2007;36:654-63.
- Boutron I, Estellat C, Guittet L, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3:e425.
- Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials* 2006;3:360-5.
- Fergusson D, Glass KC, Waring D, et al. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *BMJ* 2004;328:432.



Documento per la riorganizzazione in team multiprofessionale di strutture aziendali di diabetologia sul territorio

Gruppo di lavoro: Diabetologia ambulatoriale e del territorio

V. Armentano, L. Baruffaldi, R. Bulzoni, I. Ciullo, I. Gaeta, F.M. Gentile, M.F. Mulas, M. Ragonese
segreteria@aemmedi.it

Parole chiave: Specialisti del territorio, Percorso assistenziale diabetologico, Rete assistenziale in team

Key words: Hinterland specialists, Diabetes treatment pathway, Team network

Il Giornale di AMD, 2012;15:253-258

Riassunto

La specialistica del territorio rappresenta un'importante risorsa per il miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica.

La difformità organizzativa regionale e il mancato inserimento dello specialista territoriale nei percorsi assistenziali comporta il rischio di performance cliniche di incerta efficienza ed efficacia che potrebbero determinare problemi di equità nell'offerta diabetologica.

AMD società scientifica che, da molti anni ha come centro della sua attività, lo sviluppo professionale dei propri iscritti, il miglioramento della pratica clinica, il benessere dei diabetici, è profondamente interessata al coinvolgimento di tutte le figure specialistiche diabetologiche presenti sul territorio per permettere ad ogni persona con diabete di ottenere almeno il livello essenziale d'assistenza.

Il consiglio direttivo nazionale di AMD, a questo scopo e nell'ambito del progetto "subito", ha dato mandato ad un proprio gruppo di lavoro di elaborare un "documento" per valorizzare la figura del diabetologo del territorio in una logica di rete assistenziale e di team.

Il documento delinea la competenza clinica richiesta per promuovere e facilitare il processo di cambiamento necessario per il pieno utilizzo di questa importante risorsa professionale nel percorso assistenziale diabetologico.

Tale cambiamento comporta che da un lato la diabetologia del territorio potrà portare le proprie conoscenze, professionalità, esperienze per la cura del diabete, dall'altro l'acquisizione della capacità del lavoro in team, di processi di lavoro condivisi, della misura dei risultati.

Il raggiungimento di questi obiettivi è essenziale per la creazione di un DIPARTIMENTO DIABETOLOGICO SOVRADISTRETTUALE capace di interagire con le funzioni ospedaliere e con la medicina generale, momento fondamentale per una migliore gestione del diabete e delle sue complicanze.

Summary

Hinterland specialists represent a major resource for improving the quality of diabetes treatment.

The unequal nature of regional organization and the lack of inclusion of hinterland specialists in the treatment pathways lead to the risk of clinical performance which is not fully efficient and this could result in problems of equality in the diabetes treatment offered.

The scientific association, AMD, which for many years has had as the fulcrum of its activities the professional development of its members, the improvement of clinical practice, the well-being of the diabetes patients, is deeply interested in the involvement of all the diabetes specialists present in the hinterland in order to allow every person with diabetes to obtain at least the essential level of treatment.

The AMD national council, with this aim in mind and within the "SUBITO" project, has instructed one of its own work groups to write a paper to make the most of the hinterland diabetes specialist as part of a treatment and team network.

The paper outlines the clinical competence required in order to promote and facilitate the process of change necessary for the full use of this important professional resource in the diabetes treatment pathway.

Such a change means that on the one hand the hinterland diabetes care will be able to bring its own knowledge, professionalism and experience in diabetes treatment, and on the other hand the acquisition of the ability to work in a team, the shared work processes and the measurement of results.

The reaching of these goals is essential for the creation of a DIPARTIMENTO DIABETOLOGICO SOVRADISTRETTUALE, able to interact with the functions of hospitals and with Medical care in general: a major opportunity for better handling of diabetes and its complications.

C.B. Giorda

Premessa

Il documento viene emesso ad integrazione della consensus AMD, SID, SIEDP, OSDI, sull'Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio: *Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio*.⁽¹⁾

In particolare si è tenuto conto di alcuni dati rilevanti:

- Dati recenti relativi a studi di popolazione effettuati a Torino, Firenze, Venezia⁽²⁻⁴⁾, così come l'annuario statistico Istat 2010, indicano che è affetto da diabete il 4,9% degli italiani (5% donne e 4,6% uomini).
- L'assistenza al diabete è una componente essenziale nel controllo degli alti costi sanitari della malattia che, nei paesi europei, Italia inclusa, rappresentano circa il 7-10% della spesa sanitaria globale.
- Ogni anno, un numero crescente di persone con diabete si rivolge alle strutture specialistiche, con una frequenza che è funzione dell'aumento d'incidenza del diabete, e della complessità e gravità del quadro clinico. Discende da questa premessa la necessità prioritaria di un'adeguata allocazione di risorse per il potenziamento di un modello organizzativo di cura, che si è dimostrato efficace nel migliorare gli esiti e i costi della malattia.^(5,6)
- In Italia, la cura delle persone con diabete è sancita dalla legge 115/87, la quale garantisce a tutti i pazienti diabetici l'assistenza specialistica diabetologica e identifica, in base all'art. 2, la "Struttura di diabetologia" come l'unità organizzativa per l'erogazione delle prestazioni e dei presidi necessari.

Date queste premesse ampio spazio devono trovare le strategie per migliorare la qualità e l'appropriatezza delle cure nell'assistenza alla persona con diabete.

Tali strategie non possono prescindere da un'adeguata integrazione dei vari livelli assistenziali coinvolti nel percorso di cura della patologia diabetica [ASSISTENZA DI BASE PRIMARIA – SPECIALISTICA (TERITORIO – CENTRI DIABETOLOGICI) – OSPEDALE].

Dati internazionali sottolineano come siano la strutturazione del percorso di cura (Structured Care o PDTA), la qualità dell'assistenza, valutata sia come processo sia come esito intermedio^(7,8) e il richiamo periodico a garantire la miglior prognosi del paziente diabetico⁽⁹⁾.

Altri studi evidenziano come l'assistenza specialistica operi con particolare tempestività nell'avvio di terapie più complesse e risolutive⁽¹⁰⁾ e si dimostri efficace nel prevenire le complicanze⁽¹¹⁾.

Dati italiani dimostrano che la sinergia tra l'assistenza specialistica delle Strutture di diabetologia e la Medicina generale riduce sino al 65% i ricoveri ospedalieri del paziente diabetico e sino al 25% la degenza ospedaliera⁽¹²⁾ e triplica la probabilità che il paziente sia seguito secondo le linee guida⁽¹³⁾.

Recentemente, uno studio di coorte su tutti i pazienti con diabete mellito della città di Torino, seguiti

prospetticamente per quattro anni, ha evidenziato che i diabetici in carico alle strutture, e con buona aderenza alle linee guida, presentano una riduzione sino a due volte della mortalità totale, cardiovascolare e per cancro rispetto ai pazienti non in carico alle strutture e nei cui confronti non siano state applicate le linee guida⁽⁸⁻¹²⁾.

Le strutture specialistiche territoriali

Attualmente nell'ambito della rete italiana di Diabetologia sono comprese diverse tipologie di strutture: le strutture complesse, le strutture semplici e le strutture ambulatoriali di diabetologia in ambito ospedaliero e le strutture ambulatoriali in ambito territoriale⁽¹⁾. L'organizzazione delle strutture ospedaliere, note come centri di diabetologia, è stata oggetto di alcune pubblicazioni.

Il presente documento intende affrontare, invece, l'organizzazione delle strutture ambulatoriali in ambito territoriale, che sin'ora hanno avuto un'attenzione minore da parte degli autori e delle società scientifiche.

Le strutture diabetologiche distribuite sul territorio dovrebbero essere anch'esse organizzate secondo le disposizioni della legge 115/87, che ha previsto l'istituzione di "centri diabetologici" (CD) in relazione alla densità abitativa e con organizzazione assistenziale strutturata in team diabetologico multidisciplinare (TDI) coordinato dallo specialista diabetologo.

Solo alcune Regioni hanno promulgato una Legge Regionale per regolamentare l'assistenza diabetologica, in attuazione della legge nazionale 115/87.

Di fatto però, le strutture diabetologiche che operano all'interno delle ASL nelle diverse regioni si organizzano in maniera autonoma e non coordinata, anche all'interno della medesima azienda sanitaria, determinando un'evidente eterogeneità assistenziale.

Una consistente parte delle strutture diabetologiche territoriali opera come "ambulatorio diabetologico" in cui il carico assistenziale è sostenuto dal solo specialista diabetologo, di frequente non affiancato da personale infermieristico "dedicato" e che, sebbene ubicato nell'ambito di un Poliambulatorio dell'ASL, non interagisce in maniera strutturata con le figure professionali proprie del team diabetologico. Solo una fetta più ridotta dell'assistenza diabetologica territoriale si avvale di strutture che rispondono ai requisiti organizzativi previsti per un Centro Diabetologico con locali, attrezzature e personale infermieristico dedicato.

Questi aspetti critici comportano ricadute qualitative in termini di efficacia ed appropriatezza della cura del diabete e delle sue complicanze. Inoltre, ha trovato scarsa applicazione il modello assistenziale articolato in livelli differenti di cura che impegnano, in base ai bisogni relativi alla diversa gravità della malattia diabetica, di volta in volta i medici di medicina generale, i centri diabetologici territoriali - ospedalieri e gli istituti di ricovero. Di fatto, esistono disparità sia per le moda-

lità di accesso dei pazienti nei diversi distretti sanitari (DS), sia per le modalità di prenotazione a livello del CUP aziendale, sia per il tempo dedicato all'erogazione delle prestazioni.

Infine, non esiste un livello organizzativo aziendale che governi e controlli le diverse dimensioni della qualità dell'assistenza erogata e, più in generale, si osserva un grado molto scarso di coinvolgimento degli operatori nei processi di cura. L'eterogeneità organizzativa, presente spesso anche all'interno di una stessa ASL, pregiudica la valutazione complessiva di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza e rende difficile il coinvolgimento degli operatori nel miglioramento dei risultati. La carenza di tutti questi fattori rappresenta una minaccia al requisito di equità dell'assistenza e mette a rischio l'empowerment del paziente.

Da questa fotografia dell'esistente, in cui purtroppo manca la mappatura delle diabetologie territoriali, emerge la necessità di una proposta operativa, perché anche per le strutture specialistiche territoriali valgano quei requisiti minimi dell'assistenza (LEA diabetologici) (Appendice) descritti nel documento interassociativo.⁽¹⁾

Obiettivi del documento

Il presente documento viene realizzato allo scopo di allineare le strutture specialistiche territoriali ai requisiti fondamentali della buona qualità dell'assistenza diabetologica e si pone gli obiettivi elencati di seguito.

- Motivare l'esigenza di creare una Struttura Sovradipartimentale di diabetologia (DDS) diretta da un "coordinamento unico" all'interno delle ASL, elemento determinante per garantire l'uniformità, la precocità e la continuità degli interventi di prevenzione delle complicanze e per attuare le forme d'integrazione con le U.O. di degenza ospedaliera.
- Sviluppare la competenza clinica dei diabetologi e degli operatori sanitari del territorio attraverso un intervento di formazione continua teorico pratica.
- Promuovere l'integrazione della diabetologia territoriale attraverso l'attuazione di modelli uniformi di assistenza in "rete integrata", tenendo conto delle diverse realtà territoriali.
- Valorizzare le competenze uniche ed insostituibili del team diabetologico ed assicurare un'organizzazione assistenziale strutturata in team più allargato, multi professionale, coordinato a livello territoriale dallo specialista diabetologo in modo da strutturare l'intervento di tutte le altre figure professionali coinvolte nei percorsi di cura del paziente diabetico.
- Promuovere la trasparenza delle proprie azioni, dichiarando agli amministratori gli obiettivi ed i risultati che si intendono perseguire.
- Assicurare la possibilità di misurare la qualità delle cure nelle sue diverse dimensioni al fine di creare un ambiente professionale che favorisca il miglioramento continuo della pratica clinica.

Coordinamento unico delle strutture di diabetologia aziendali

Le strutture diabetologiche di Malattie Metaboliche e Diabetologia delle Aziende Sanitarie Locali sono parte del Dipartimento Diabetologico Sovradistrettuale (DDS). Il **Coordinamento Unico** delle strutture afferenti al DDS è la funzione organizzativa che presiede la copertura assistenziale diabetologica sull'intero territorio aziendale, garantendo l'ottimale erogazione di prestazioni a carattere preventivo, diagnostico e terapeutico. Tale Coordinamento promuove interventi integrati, continuità assistenziale e approccio multidisciplinare e presidia l'attività assistenziale di tutte le strutture ambulatoriali diabetologiche dislocate sul territorio dei vari distretti della stessa azienda sanitaria. Il Coordinamento è composto dai rappresentanti delle figure coinvolte nell'attività del DDS, ovvero diabetologo dipendente (se presente), diabetologo specialista ambulatoriale, medico del distretto e, se necessario, altri specialisti attivi nella prevenzione delle complicanze. **Il Responsabile, qualora già presente, viene identificato nel Direttore della Struttura di Diabetologia. Qualora non vi siano diabetologi dipendenti va ricercato in uno specialista in M. Metaboliche o Diabetologia, o specializzazione equipollente, già in servizio presso la ASL individuato in base al curriculum.** Tutti gli erogatori di assistenza diabetologica della ASL, sia pubblici che privati convenzionati, devono uniformarsi ai Protocolli e Linee Guida in materia definiti a livello centrale (Regionale o di ASL), con l'aiuto e la verifica del responsabile del Coordinamento del DDS della ASL e stilare percorsi (PDTA) utili alla loro implementazione, ma conformi alla realtà locale. **I Medici Specialisti Convenzionati interni sono presenti nei DDS ed operano nel settore della Diabetologia afferendo ad almeno tre branche: Diabetologia, Endocrinologia e Medicina Interna. Le ore dedicate alla Diabetologia rientrano nelle attività della rete di assistenza territoriale della ASL dedicata alla malattia diabetica.**

Le informazioni relative alle attività del Coordinamento delle **Strutture di Malattie Metaboliche e Diabetologia della ASL (DDS)** sono strutturate secondo i principi ed i criteri definiti nell'ambito del sistema informativo sanitario di ciascuna regione; ciascun coordinamento diabetologico e ciascuna ASL sono tenuti al rispetto del debito informativo nei confronti della Regione, in accordo agli standard da questa definiti.

Caratteristiche e requisiti minimi delle strutture di malattie metaboliche e diabetologia territoriali

Sul territorio, come descritto in modo dettagliato nel documento interassociativo⁽¹⁾, al fine di assicurare un'assistenza efficace, efficiente ed appropriata (riduzione di mortalità, morbilità, ricoveri, razionalizzazione

ottimale delle risorse, limitazione della variabilità delle prestazioni) è necessario assicurare la presenza di:

- a) Team multi - professionale dedicato;
- b) Percorsi Assistenziali (PA);
- c) Integrazione con la Medicina generale, la medicina del territorio e l'Ospedale;
- d) Valutazione delle performance operative.

a) Team multi - professionale dedicato

Il Team descritto nel documento che eroga prestazioni diabetologiche è costituito da medici specialisti, infermieri e dietisti dedicati con conoscenze specifiche clinico assistenziali ed educative. Infermiere e dietista devono essere funzionalmente dedicati con formazione in campo diabetologico al fine di operare in maniera specifica nei percorsi educazionali mirati alla gestione della patologia diabetica come l'autocontrollo glicemico, l'addestramento all'utilizzo di insulina e dei devices, la terapia nutrizionale personalizzata.

Il Coordinamento Unico sarà responsabile dell'organizzazione di programmi di formazione continua per tutti gli operatori coinvolti nella rete assistenziale. Questi dovranno adeguare la propria *competence* clinica secondo un curriculum formativo che dovrà comprendere la conoscenza, attraverso una formazione teorico pratica che permetta:

- di acquisire metodi e strumenti per adeguare le conoscenze in relazione agli scostamenti che possono emergere tra i dati di efficacia teorica e i problemi del lavoro quotidiano;
- di rendere responsabili tutti gli operatori del miglioramento continuo della qualità dell'assistenza erogata;
- di usare le prove scientifiche sia nelle decisioni che riguardano la cura del singolo paziente, sia di sottogruppi di soggetti diabetici, sia di popolazione;
- di favorire la partecipazione tenendo conto del nuovo sistema ECM.

Tutti i componenti del team dislocati nei diversi distretti dovranno collaborare con una rotazione pianificata secondo le richieste e i bisogni del territorio assicurando a tutti i distretti le stesse prestazioni e quindi l'uguaglianza nella cura.

Il principio della territorializzazione dell'assistenza andrà applicato, quando possibile, a tutti gli Operatori Sanitari medici e non medici, in particolare per il Podologo e la Dietista, in relazione ai bisogni nei diversi distretti.

Il team opera, attorno ai problemi dell'assistenza al paziente con diabete, in modo coordinato elaborando procedure interne ed esterne condivise e revisionate periodicamente; assicurando la condivisione delle informazioni anche ai pazienti.

Coordinatore del DDS sarà il Responsabile della Struttura di Malattie Metaboliche e Diabetologia, cui spettano i seguenti compiti:

- assicurarsi che il sistema organizzativo funzioni;
- garantire la revisione dei percorsi assistenziali all'in-

terno della struttura al fine di un miglioramento continuo della qualità dell'assistenza;

- gestire i dati clinici delle persone con diabete;
- occuparsi dell'integrazione e della comunicazione efficace con gli altri operatori della rete assistenziale.

b) Percorsi Assistenziali (PA)

I percorsi assistenziali (PA), come è noto, rappresentano la risposta organica e strutturata ai problemi sanitari e in particolare alla frammentazione e alla disomogeneità della cura, al trattamento inappropriato e alla deviazione dalle linee-guida⁽¹⁴⁾.

Il coordinatore potrà predisporre, interfacciandosi con il Direttore del distretto, la creazione di percorsi preferenziali all'interno delle strutture poliambulatoriali (con la figura del cardiologo, oftalmologo, neurologo, nefrologo, etc), secondo quanto previsto dall'art.30 bis dell'Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici specialisti ambulatoriali interni (Art. n° 48, L. 833/1978 e art. n° 8 D.Lgs 502/1992).

Tale organizzazione di lavoro è funzionale alla realizzazione di un coordinamento tra gli ambulatori periferici dei diversi distretti, perché assicura l'applicazione dei protocolli diagnostico terapeutici condivisi sulla base degli accordi formalizzati tra tutti gli operatori sanitari.

c) Integrazione con la Medicina generale, la medicina del territorio e l'Ospedale

L'assistenza al paziente diabetico deve prevedere l'integrazione della medicina generale e di quella specialistica, della medicina del territorio e di quella ospedaliera. In particolare si fa riferimento al PA della gestione integrata del paziente con diabete tipo 2 secondo l'accordo AMD, SID, SIMG, FIMMG, SNAMI, SNAMID⁽¹⁵⁾ e fatto proprio dal documento di buona assistenza AMD, SID, SIMG 2010⁽¹⁶⁾.

Il coordinamento diabetologico attraverso lo specialista territoriale di diabetologia deve essere in grado di fornire all'ospedale, laddove non esiste un servizio di diabetologia, la consulenza diabetologica a tutti i pazienti ricoverati che ne abbiano necessità e deve garantire la corretta presa in carico del paziente diabetico neo-diagnosticato e in dimissione. A sua volta, l'Ospedale deve coordinarsi con lo specialista territoriale di diabetologia per garantire l'assistenza in condizioni di degenza quando necessario.

d) Valutazione delle performance operative

In considerazione della mole di informazioni e di dati da gestire, deve essere prevista un'adeguata informatizzazione delle strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente diabetico, con modalità di archiviazione dei dati essenziali, omogenea e condivisibile per formato e tracciato al fine di consentire una maggior condivisione dei dati e la formulazione e l'utilizzo di indicatori clinici.

Per poter dimostrare la conformità della propria organizzazione rispetto alle migliori conoscenze scientifiche del momento (EBM), il Coordinamento di diabetologia prevede la progettazione e l'attuazione delle azioni di misura, di analisi e di monitoraggio attraverso la rilevazione di alcuni indicatori di processo e di esito intermedio:

- Numero di accessi al Pronto Soccorso Ospedaliero/ numero totale persone affette da diabete
- Numero di ricoveri, tipologia DRG in diabetici/totali ricoveri
- Numero ricoveri di persone con DM / popolazione residente

È necessario un sistema di raccolta dei dati clinici che possa generare in automatico gli indicatori di processo e di esito indispensabili all'attuazione dei controlli di qualità. Allo scopo lo strumento largamente adottato dai diabetologi italiani è il *"File Dati – Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica – Q Score"* realizzato da AMD.

Appendice

Il concetto di LEA diabetologico (Livelli Essenziali di Assistenza)

Ogni Azienda Sanitaria (AS) dovrebbe assicurare (direttamente o tramite apposite convenzioni con Strutture diabetologiche presenti in aziende ospedaliere o universitarie) a tutti i soggetti affetti da diabete tipo 1 e tipo 2 i seguenti livelli minimi di assistenza⁽¹⁾:

- una valutazione endocrinologica, metabolica ed internistica completa al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- un'informazione corretta e completa sul diabete, sulle sue complicanze, sull'efficacia della modificazione degli stili di vita e sui trattamenti nel corso dell'evoluzione della storia naturale della patologia;
- la definizione e la gestione di un piano terapeutico personalizzato, finalizzato a ottenere il migliore compenso metabolico possibile;
- un approccio dietetico personalizzato;
- la terapia educativa come parte integrante del piano terapeutico che comprenda, secondo le esigenze, la gestione dell'ipoglicemia, la gestione del diabete in caso di patologie intercorrenti, la cura dei piedi, il counseling sulla cessazione del fumo, la gestione dell'attività fisica e di una corretta alimentazione, l'autogestione della terapia sulla base del monitoraggio domiciliare della glicemia;
- la fornitura dei dispositivi medici per l'attuazione della terapia, quali le penne per insulina e gli infusori, quando indicati;

- l'addestramento al monitoraggio domiciliare della glicemia secondo precisi piani personalizzati, e la prescrizione del relativo materiale di consumo nei casi che lo richiedano;
- il trattamento degli altri fattori di rischio cardiovascolare quali il sovrappeso, l'ipertensione e le dislipidemie;
- una corretta informazione sulla contraccezione nelle donne diabetiche in età fertile, quando indicato;
- una corretta informazione sulla pianificazione della gravidanza in tutte le donne diabetiche in età fertile;
- lo screening e il trattamento della retinopatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della nefropatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della neuropatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della disfunzione erettile;
- lo screening e il trattamento del piede diabetico;
- lo screening e il trattamento della cardiopatia ischemica e delle altre complicanze vascolari;
- un'assistenza qualificata nel corso dei ricoveri ordinari;
- l'applicazione di protocolli clinici per le emergenze diabetologiche e per il trattamento ospedaliero dei pazienti diabetici acuti (paziente critico in terapia intensiva, infarto miocardico acuto, ictus).

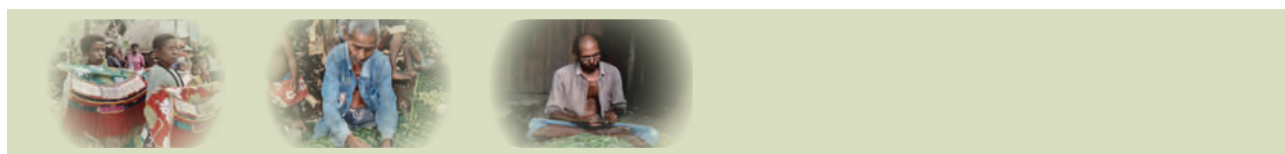
Inoltre, ogni Azienda Sanitaria dovrebbe assicurare a tutte le donne in gravidanza lo screening del diabete gestazionale e a quelle con diabete gestazionale in atto e alle donne diabetiche in gravidanza i seguenti livelli minimi di assistenza⁽¹⁾:

- il counseling su corretta alimentazione e attività fisica;
- una corretta informazione sulla gestione del diabete in gravidanza;
- la terapia medica e nutrizionale adeguata, con frequenti rivalutazioni;
- la terapia educativa all'autogestione;
- l'addestramento al monitoraggio domiciliare della glicemia e la prescrizione del relativo materiale di consumo (diabete gestazionale);
- lo screening periodico della retinopatia diabetica (diabete pre-gravidico);
- l'assistenza metabolica specialistica durante il travaglio e il parto;
- la rivalutazione metabolica dopo il parto (diabete gestazionale).

BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio. Il giornale di AMD. 2012; vol 15, n.1: 9-25.
2. Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:678-82.

3. Mazzaglia G, Yurgin N, Boye KS, Trifirò G, Cottrell S, Allen E, Filippi A, Medea G, Cricelli C. Prevalence and antihyperglycemic prescribing trends for patients with type 2 diabetes in Italy: a 4-year retrospective study from national primary care data. *Pharmacol Res* 2008;57:358-63.
4. Atella V, Brady A, Catapano AL, Critchley J, Graham IM, Hobbs FD, Leal J, Lindgren P, Vanuzzo D, Volpe M, Wood D, Paoletti R. Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management: A Report from a Session held during the 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases: Prevention and Intervention--Health Policy, in Venice, Italy, on 25 October, 2008. *Atheroscler Suppl* 2009;10:3-21.
5. Lucioni C, Mazzi S, Serra G. L'impatto delle complicanze diabetiche su costi sanitari e qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2: i risultati dello studio CODE-2. *Il Diabete sett.* 2000;275-86.
6. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2000;2:1-21.
7. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, Caimi V, Capani F, Corsi A, Della Vedova R, Massi Benedetti M, Nicolucci A, Taboga C, Tombesi M, Vespasiani G; QuED Study Group. quality of care and outcomes in type 2 diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes. *The QuED Study Group--quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care* 2001;24:423-9.
8. Rossi MC, Comaschi M, Ceriello A, Coscelli C, Cucinotta D, De Cosmo S et al. Correlation between structure characteristics, process indicators and intermediate outcomes in DM2: the QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients) study. 68th Scientific Session, American Diabetes Association, June 6-10, San Francisco, CA 2008:1187-P, A338.
9. Griffin SJ, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD000541. Review.
10. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600-606.
11. McAllister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24232 adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:6-11.
12. Gnani R, Picariello R, Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 2009;32:1986-92.
13. Giorda C, Marafetti L, Nada E, Tartaglino B, Costa G, Gnani R. Impatto sulla mortalità e morbidità di modelli assistenziali con e senza l'integrazione di un Servizio di diabetologia. Abstract del XVIII Congresso Nazionale AMD, Rossano Calabro 25-28 maggio 2011.
14. Musacchio N, Arcangeli A, Cavallo MR, Giancaterini A, Noto A, Orlandini D, et al. I profili di assistenza per le malattie croniche: il modello diabete mellito. Springer 2007.
15. AMD, SID, SIMG, FIMMG, SNAMI, SNAMID. Nuovi standard di cura e team di cura integrati per il diabete. L'assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2. 31 Luglio 2008. <http://www.progettodiabete>.
16. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. www.infodiabetes.it; <http://www.siditalia.it>.



Lo studio AMD-QUASAR: report dell'analisi finale dei dati



M.C. Rossi, Gruppo di studio AMD-QUASAR*

mrossi@negrissud.it

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud

Parole chiave: Diabete di tipo 2, Indicatori di qualità dell'assistenza, Outcome finali, Variabilità tra i centri

Key words: Type 2 diabetes, Quality of care indicators, Final outcomes, Inter-center variability

Il Giornale di AMD, 2012;15:259-264

Riassunto

Lo studio QUASAR è uno studio osservazionale longitudinale della durata di 5 anni che ha valutato il ruolo dello score Q, indicatore di qualità di cura complessiva, nel predire gli eventi cardiovascolari maggiori. Lo studio ha anche indagato il livello di variabilità nella performance complessiva dei diversi centri e ha "pesato" quanto tale variabilità dipenda dalle caratteristiche dei pazienti e quanto da aspetti strutturali/organizzativi.

Complessivamente, 6418 pazienti con diabete di tipo 2 afferenti a 73 servizi di diabetologia sono stati seguiti per una mediana di 59 (range interquartile 42-64) mesi. Il 6.4% dei pazienti aveva uno score <15, il 68.1% aveva uno score tra 15 e 25, il 25.5% aveva uno score >25. L'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata fortemente associata alla classe di score, essendo pari a 62.1 per 1000/persone/anno nei pazienti con a score <15, 41.0 per 1000/persone/anno in quelli con score tra 15 e 25, e 36.7 per 1000/persone/anno in quelli con score >25.

Il rischio di sviluppare un evento maggiore a cinque anni è risultato del 53% più elevato nei pazienti con score <15 e del 7% più elevato in quelli con score tra 15 e 25, rispetto a quelli con score >25. È stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra score Q <15 ed evento maggiore, ictus, intervento di rivascularizzazione e complicanze agli arti inferiori. Nei pazienti con evento pregresso, il rischio di ictus è di circa 5 volte più elevato per i pazienti con score Q <15.

È stata riscontrata un'ampia variabilità tra i diversi centri nei livelli medi di score Q, con un range di punteggi medi compreso tra 16.5 ± 7.5 e 29.7 ± 8.3 . L'impatto delle caratteristiche strutturali/organizzative incidono sulla variabilità della performance per il 20% nei primi tre anni e per il 13% su un periodo di cinque anni.

In conclusione, lo studio QUASAR conferma la correlazione tra qualità di cura ed eventi cardiovascolari e quindi l'importanza di continuare a migliorare la qualità dell'assistenza con iniziative come quella degli Annali AMD per ridurre l'impatto clinico e socio-sanitario del diabete. L'analisi della variabilità tra i centri sottolinea l'importanza di agire "SU-

BITO!" per garantire un'assistenza ottimale, cioè prima che le caratteristiche dei pazienti, e quindi la severità della malattia, assumano un peso troppo elevato rispetto alle attitudini del medico nel determinare gli outcome desiderati.

Summary

The QUASAR study is an observational longitudinal study with a 5-year follow-up aiming to evaluate the role of the Q score, an indicator of overall quality of care, in predicting cardiovascular events. The study also investigated the degree of variability in the overall performance of the different centers and evaluated the contribution to as such a variability of the characteristics of the patients and the structural / organizational factors.

In total, 6418 patients with type 2 diabetes referred to 73 diabetes centers were followed for a median of 59 (interquartile range 42-64) months. Overall, 6.4% of patients had a score <15, 68.1% had a score between 15 and 25, the 25.5% had a score > 25. The incidence of cardiovascular events was strongly associated with the score class, being equal to 62.1 x1000 person/years in patients with a score <15, 41.0 x1000 person/years in those with scores between 15 and 25, and 36.7 x 1000 person/years in those with a score >25.

The risk of developing an event was 53% higher in patients with a score <15 and 7% higher in those with scores between 15 and 25, compared to those with a score > 25. A statistically significant association was documented between Q score <15 and risk of major events, stroke, revascularization and lower limbs complications. In patients with a previous event, the risk of stroke was about 5 times higher for patients with Q a score <15.

A marked inter-center variability was found in the mean levels of Q score, with a range between 16.5 ± 7.5 and 29.7 ± 8.3 . The impact of structural / organizational factors on the variability of the performance was of 20% in the first three years and of 13% during five years.

In conclusion, the QUASAR study confirms the correlation between quality of care and cardiovascular events, and therefore the importance of continuing to improve the quality

* La lista completa degli autori è in Appendice.

of care with initiatives such as the AMD Annals to reduce the impact of clinical and social burden of diabetes. The analysis of the inter-center variability emphasizes the importance of acting "NOW!" to ensure an optimal care, before the patient characteristics and the diabetes severity prevail over the attitudes of the physician in determining clinical outcomes.

Introduzione

Lo studio QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetes Patients) è uno studio osservazionale longitudinale che si è proposto di esplorare in che misura la qualità di cura si associa al rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.

Il progetto, promosso da AMD in collaborazione con il Consorzio Mario Negri Sud, grazie al supporto finanziario non condizionante di GlaxoSmithKline, era stato avviato nel 2005 con il reclutamento di 6702 soggetti. I risultati dell'analisi dei dati di follow-up a 3 anni, pubblicati sulla rivista Diabetes Care nel 2011 (Volume 34; pag. 347-352)⁽¹⁾, avevano dimostrato una correlazione diretta tra buona qualità di cura complessiva e riduzione del rischio di complicanze maggiori, ma avevano anche evidenziato l'esistenza di una grande eterogeneità nella qualità dell'assistenza erogata dai diversi servizi di diabetologia. La cura complessiva era stata misurata attraverso lo score Q, un "super-indicatore" sviluppato nell'ambito dello studio QuED⁽²⁾ e rivalidato con lo studio QUASAR⁽¹⁾ ed ora ampiamente utilizzato nel contesto dell'iniziativa Annali AMD⁽³⁾ (Figura 1).

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno	5
HbA1c ≥ 8.0%	0
HbA1c < 8.0%	10
Valutazione della PA < 1 volta/anno	5
PA ≥ 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del PL < 1 volta/anno	5
LDL-C ≤ 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
LDL-C > 130 mg/dl	10
Valutazione della microalbuminuria* < 1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA	0
Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA oppure assenza di MA	10
Score range	0-40

Figura 1. Lo score Q. Questo score prende in considerazione indicatori di processo e di outcome intermedio, favorevole o sfavorevole, su 4 parametri chiave nella cura del diabete (HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico e microalbuminuria). Lo score è pertanto in grado di fornire una misura riassuntiva della qualità dell'assistenza ricevuta dal paziente. Per ogni parametro lo score permette di attribuire ad ogni paziente un punteggio pari a 0 quando il target non viene raggiunto, a 10 quando il target viene raggiunto e a 5 in assenza di informazioni sul parametro stesso. Sommando i punteggi ottenuti sui diversi item si ottiene un valore compreso tra 0 e 40, che è tanto più elevato quanto migliore è la cura ricevuta.

Qualche mese fa si è conclusa con grande successo anche la raccolta finale dei dati a 5 anni di follow-up, i cui obiettivi principali erano:

- Valutare se lo Score Q è in grado di predire l'incidenza di eventi CV anche su un periodo di osservazione più lungo (5 anni).
- Rivalutare quanto il livello di variabilità nella performance complessiva dei diversi centri sia spiegata dalle caratteristiche dei pazienti e quanto da aspetti organizzativi.

Il presente report vuole offrire una panoramica dei principali risultati emersi.

Materiali e Metodi

Erano eleggibili i pazienti con diabete di tipo 2, di entrambi i sessi, di età superiore a 18 anni, a prescindere dalla durata della malattia e dal tipo di trattamento, afferenti ai servizi di diabetologia partecipanti. I pazienti sono stati selezionati utilizzando delle apposite liste di campionamento randomizzato. I dati clinici sono stati attinti direttamente dalle cartelle elettroniche del centro di diabetologia utilizzando lo stesso sistema di estrazione degli Annali AMD (File Dati AMD). Tali dati sono stati utilizzati anche per il calcolo dello score Q.

Nel corso del follow-up sono state raccolte le informazioni sui seguenti indicatori di outcome finale:

- Eventi CV totali: angina, IMA, ictus, TIA, procedure di rivascolarizzazione coronarica, complicanze arti inferiori, mortalità per cause CV;
- Eventi CV maggiori: IMA, ictus e mortalità per cause CV;
- Procedure di rivascolarizzazione cardiaca;
- Complicanze arti inferiori: claudicatio, ulcera, gangrena, amputazione, procedure di rivascolarizzazione aorto-femorale;
- Mortalità per cause cardiovascolari;
- Mortalità totale.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti in accordo alle tre classi di score sono state confrontate utilizzando il test del chi-quadrato per le variabili categoriche e il Kruskal-Wallis one way ANOVA per le variabili continue. Il tasso di incidenza è stato espresso in termini di eventi per 1000 persone-anno. Per tenere conto della natura multilivello dei dati (pazienti clusterizzati all'interno di uno stesso centro) e per controllare simultaneamente per i possibili fattori di confondimento delle diverse covariate, sono stati applicati dei modelli di regressione multilivello di Poisson per valutare se lo score era un predittore indipendente dell'incidenza di eventi. All'analisi multilivello, le caratteristiche dei pazienti erano testate come variabili di primo livello mentre le caratteristiche del centro come variabili di secondo livello.

Sono state testate le seguenti caratteristiche dei pazienti: età, sesso, BMI, durata del diabete e trattamento, fumo, storia di pregresso evento cardiovascolare. Il

rischio di evento in accordo alla classe di score è stato espresso come Incidence Rate Ratio (IRR) e intervallo di confidenza al 95%, utilizzando la classe di score >25 come categoria di riferimento. Infine, è stato stimato il coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) usando lo score come variabile dipendente, per valutare fino a che punto lo score variava tra i diversi centri rispetto alla variazione all'interno di uno stesso centro, a parità di caratteristiche dei pazienti. Maggiore l'ICC, maggiore l'influenza del livello-medico sullo score di qualità di cura.

Risultati

I numeri dello studio

Dei 78 centri coinvolti nello studio, 73 hanno preso parte alla raccolta finale dei dati di follow-up. Complessivamente sono state raccolte le informazioni sugli eventi incidenti di 6596 pazienti. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 59 (range interquartile 42-64) mesi. Di questi, 6418 sono risultati analizzabili grazie ad un corretto linkage dei dati di follow-up e quelli di baseline attraverso il codice del paziente (Figura 2).

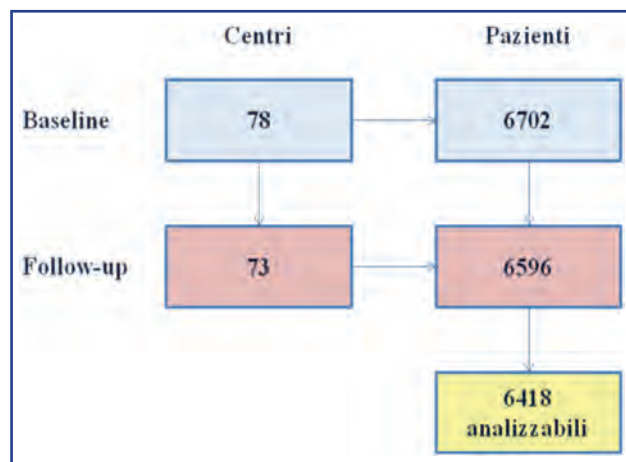


Figura 2. I numeri della fase di follow-up al V anno.

I risultati dell'analisi longitudinale

Complessivamente, il 6.4% dei pazienti aveva uno score <15, il 68.1% aveva uno score tra 15 e 25, il 25.5% aveva uno score >25 (Figura 3). Le caratteristiche dei pazienti in accordo alla classe di score sono riportate nella Tabella 1. I pazienti con lo score più basso avevano una maggiore durata di malattia ed erano più frequentemente trattati con insulina rispetto ai pazienti nelle altre due classi. Durante il follow-up, 477 (9.2%) pazienti hanno sviluppato uno o più eventi cardiovascolari. L'incidenza è risultata fortemente associata alla classe di score, essendo pari a 62.1 per 1000 persone anno nei pazienti con a score <15, 41.0 per 1000 perso-

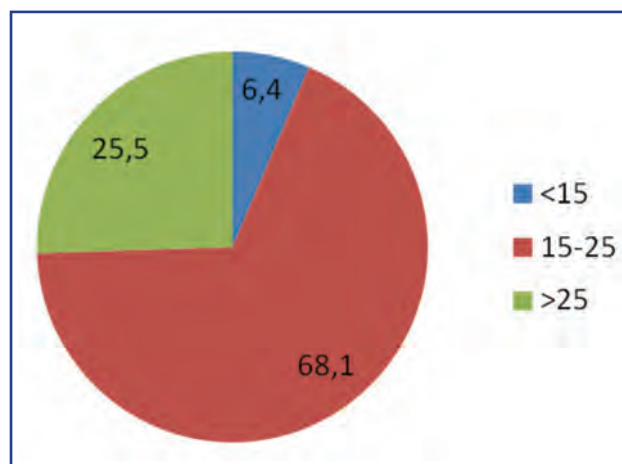


Figura 3. Distribuzione della popolazione per classi di score Q.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in accordo allo score di qualità di cura complessiva.

	Score Q*			p
	<15	15-25	>25	
N (%)	409 (6.4)	4372 (68.1)	1637 (25.5)	
Sesso, % Maschi	51.8	57.2	62.2	<0.0001
Età, aa	64.5±9.2	65.1±9.4	62.9±9.8	<0.0001
BMI, Kg/m ²	31.1±5.3	30.2±5.1	29.4±5.0	<0.0001
Fumo				<0.0001
No	57.0	51.8	44.8	
Ex	13.9	14.1	17.2	
Si	15.6	19.2	23.2	
Durata del diabete, aa	15.1±19.7	13.5±18.2	10.7±13.3	<0.0001
Trattamento:				<0.0001
Solo dieta	1.0	8.5	12.6	
Ipoglicemizzanti orali	61.1	67.7	71.0	
Ipotali+insulina	38.9	23.8	16.4	
Evento CV pregresso	18.3	18.0	18.8	
HbA _{1c} , %	9.1±1.4	7.5±1.9	6.8±1.0	<0.0001
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	152.3±15.7	145.0±29.8	128.3±13.6	<0.0001
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	85.7±9.4	82.2±9.2	77.4±7.8	<0.0001
Colesterolo totale, mg/dL	222.6±39.3	193.7±39.2	177.6±32.5	<0.0001
Colesterolo LDL, mg/dL	151.3±27.3	114.9±34.7	100.3±25.7	<0.0001
Colesterolo HDL, mg/dL	50.1±11.3	51.5±13.6	50.4±13.2	0.06
Trigliceridi, mg/dL	199.9±191.5	149.7±134.7	138.4±83.1	<0.0001

Dati espressi come percentuali o media±ds. *I valori di p si riferiscono al test chi-square per le variabili categoriche e al test di Kruskal-Wallis one way ANOVA per le variabili continue.

ne anno in quelli con score tra 15 e 25, e 36.7 per 1000 persone anno in quelli con score >25.

L'analisi multilivello aggiustata per clustering, età, sesso, BMI, durata del diabete, fumo e storia cardiovas-

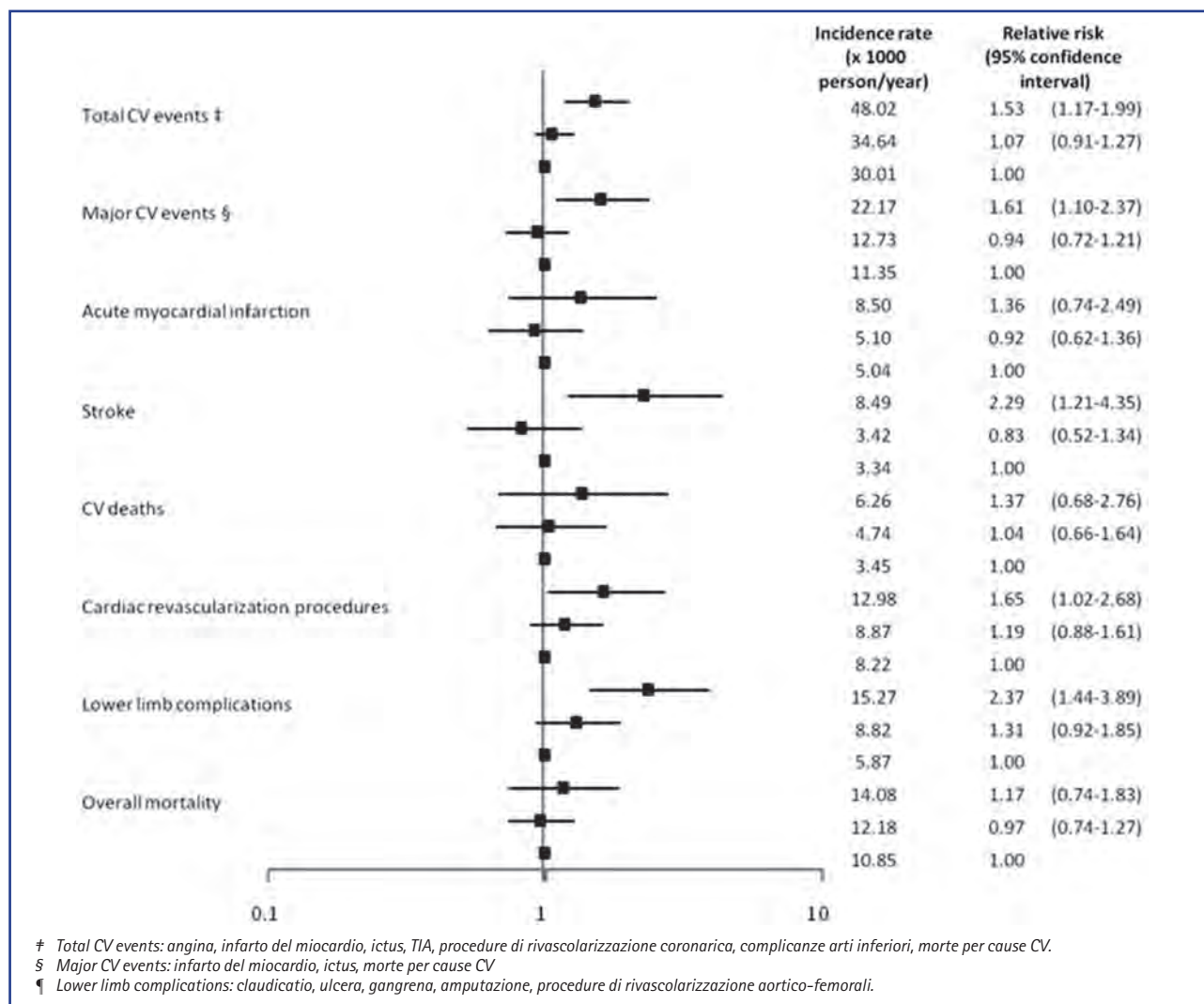


Figura 4. Risultati dell'analisi multilivello. Risultati dell'analisi a 5 anni.

scolare pregressa conferma il trend di associazione tra qualità della cura ed eventi cardiovascolari documentato nel follow-up precedente⁽¹⁾, anche se si osserva una diluizione del rischio: il rischio a cinque anni è risultato infatti del 53% più elevato nei pazienti con score <15 (IRR=1.53; 95%CI 1.17-1.99) e del 7% più elevato in quelli con score tra 15 e 25 (IRR=1.07; 95%CI 0.91-1.27), rispetto a quelli con score >25 (Figura 4). Nel follow-up precedente i rischi erano rispettivamente dell'84% più elevato nei pazienti con score <15 (IRR=1.84; 95%CI 1.29-2.62) e del 17% più elevato in quelli con score tra 15 e 25 (IRR=1.17; 95%CI 0.93-1.49), rispetto a quelli con score >25.

L'analisi a tre anni aveva documentato anche un trend di rischio crescente di mortalità per tutte le cause in accordo alle classi di score, sebbene la significatività statistica non fosse stata raggiunta, così come per la maggioranza degli outcome considerati. Ciò che l'analisi a cinque anni aggiunge è l'evidenza di un'associazio-

ne statisticamente significativa tra score Q <15 ed evento maggiore, ictus, intervento di rivascularizzazione e complicanze arti inferiori. In particolare, i soggetti con score Q <15 presentano: un rischio 2.37 volte maggiore di sviluppare complicanze agli arti inferiori; un rischio 2.29 volte maggiore di sviluppare di ictus; un rischio maggiore del 61% di sviluppare un evento maggiore (infarto, ictus, morte per cause cardiovascolari); un rischio maggiore del 65% di essere sottoposti ad un intervento di rivascularizzazione cardiaca (figura 4). Nei pazienti con evento pregresso, i rischi sono più marcati. L'associazione più forte riguarda l'ictus, con un rischio di circa 5 volte più elevato per i pazienti con score Q <15 (IRR=4.92; 95%CI 1.67-14.5).

Infine, è stata confermata l'esistenza di un'ampia variabilità tra i diversi centri nei livelli medi di score Q, con un range di punteggi medi compreso tra 16.5±7.5 e 29.7±8.3. Lo score medio per centro, aggiustato per le caratteristiche dei pazienti e l'effetto di clustering, è

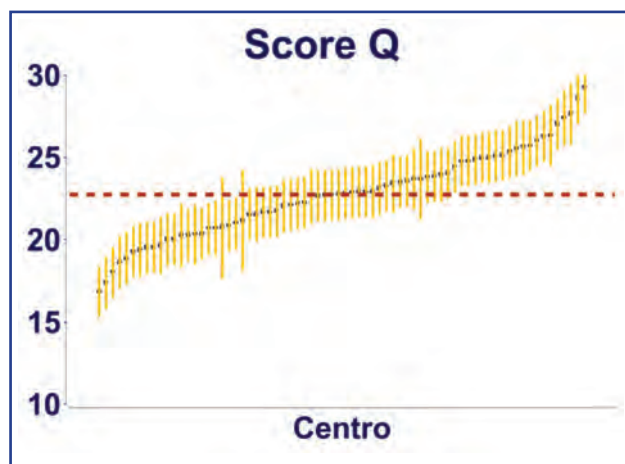


Figura 5. Variabilità tra i centri nei livelli di score Q medio.

rappresentato in Figura 5. Testando lo score come variabile dipendente, è emerso che il 12.8% della varianza nello score ($ICC=0.128$) poteva essere attribuito alla variabilità tra i centri (ovvero le caratteristiche proprie dei setting assistenziali); anche dopo aggiustamento per le caratteristiche dei pazienti (età, sesso, BMI, durata del diabete, eventi cardiovascolari pregressi), la varianza attribuibile alle caratteristiche a livello-centro rimaneva simile ($ICC=0.134$).

Conclusioni

La fase longitudinale finale dello studio QUASAR, condotta su un numero molto ampio di pazienti (95.8% degli arruolati) conferma il ruolo dello score Q nel predire gli eventi cardiovascolari e quindi l'importanza di continuare a migliorare la qualità dell'assistenza per ridurre l'impatto clinico e socio-sanitario del diabete. D'altra parte, già dopo i risultati del follow-up a 3 anni, lo score Q è diventato un indicatore consolidato di qualità di cura complessiva, applicato agli Annali AMD per la promozione e il monitoraggio delle attività di benchmarking.

Il follow-up finale conferma essenzialmente le conclusioni e le implicazioni per la pratica clinica già evidenziate nel follow-up precedente, ma aggiunge un concetto importante: l'impatto del miglioramento della qualità della cura sulla riduzione del rischio totale di eventi è maggiore sul breve periodo che sul periodo più lungo. Il rischio di eventi totali associato ad un punteggio <15 scende dall'84% a tre anni al 53% a cinque anni. Quindi, in perfetta ottica AMD, è importante agire "SUBITO!"⁽⁴⁾ sul miglioramento del controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare per garantire un buona prognosi del paziente.

I dati a 5 anni, grazie ad una maggiore potenza statistica, hanno dimostrato anche un'associazione significativa tra score Q <15 ed evento maggiore, ictus, intervento di rivascolarizzazione e complicanze agli arti inferiori. I trend di associazione tra livelli crescenti di score Q sono particolarmente evidenti nei soggetti con evento CV pre-

gresso, che presentano in particolare un rischio 5 volte maggiore di ictus.

In un'ottica di tempestività di intervento, anche l'impatto delle caratteristiche strutturali/organizzative è maggiore sul breve periodo, in quanto incidono per il 20% nei primi tre anni sulla variabilità della performance⁽¹⁾ e del 13% su un periodo di cinque anni. In altri termini, è importante garantire un'assistenza ottimale prima che le caratteristiche dei pazienti, e quindi la severità della malattia, assumano un peso troppo elevato rispetto alle attitudini del medico. Infine, ridurre la variabilità di comportamento fra i centri, omogeneizzando gli approcci in base alle raccomandazioni esistenti⁽⁵⁾, deve essere uno degli obiettivi del miglioramento della qualità della cura. D'altra parte gli Annali AMD 2012, in procinto di pubblicazione, documentano importanti progressi in tal senso.

Fondamentalmente lo studio QUASAR è strategico per AMD perché ci proietta su quale sarà l'impatto dell'iniziativa Annali nei prossimi anni: se continuiamo a migliorare la cura attraverso il sistema degli indicatori AMD vedremo una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei nostri pazienti, con importanti ricadute cliniche, economiche e politiche.

Appendice

Gruppo di studio AMD-QUASAR

Comitato scientifico: Marco Comaschi¹, Carlo Coscelli², Domenico Cucinotta³, Antonio Nicolucci⁴, Maria Chiara Rossi⁴, Umberto Valentini⁵, Giacomo Vespasiani⁶, Patrizia Di Blasi⁷, Giovanni Bader⁷.

¹Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale La Colletta, Genova; ²U.O. Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma; ³Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario, Messina; Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, CH ⁴U.O. Diabetologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ⁵U.O. Diabetologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto, AP; ⁷GlaxoSmithKline S.p.A., Verona.

Centri partecipanti: Carlo Caravaggi, Ileana Poliaghi, Abbiategrosso (MI); Giuseppe Reina, Rosamaria Bulla, Adrano (CT); Antonino Pipitone, Ezio Bodner, Andrea Bonanome, Adria (RO); Massimo Boemi, Federica D'Angelo, Ancona; Paolo Di Berardino, Paola Colletuori, Valeria Montani, Vincenzo Trosini, Paola Romagni, Atri (TE); Mario Velussi, Aurisina (TS); Vincenzo Paciotti, Pasquale Alfidi, Avezzano (AQ); Vittorio Bertone, Cristina Capellini, Danila Camozzi, Erica Remondini, Giuseppeina Oddo, Bergamo; Umberto Valentini, Antonino Ciminno, Liliana Rocca, Emanuela Zarra, Barbara Agosti, Angela Girelli, Brescia; Luciano Carboni, Maria Pia Turco, Alessandro Delogu, Mirella Floris, Maria Grazia Murtas, Laura Farris, Cagliari; Juliette Grosso, Brunella Di Nardo, Loredana Rossi, Antonietta Scialli, Federica De Marco, Castel di Sangro (AQ); Loris Confortin, Narciso Marin,

Mario Lamonica, Elisa Rossi, Castelfranco Veneto (TV); Angelo Boscolo Bariga, Gianni Ballarin, Andrea Nogara, Stefano De Boni, Fabiola Lizzadro, Chioggia (VE); Anna Chiambretti, Riccardo Fornengo, Lidia Di Vito, Maria Divina Pascuzzo, Paola Urli, Elena Maria Mularoni, Federica Capano, Chivasso (TO); Giosuè Ghilardi, Patrizia Fiorina, Clusone (BG); Clementina Cazzalini, Crema (CR); Giampaolo Magro, Donatella Gaviglio, Sgnaolin Erika, Cuneo; Nicoletta Musacchio, Annalisa Giancaterini, Augusto Lovagnini Scher, Cusano Milanino (MI); Giuseppe Marelli, Giuseppina Pinelli, Desio (MI); Donata Richini, Stefano Molinari, Esine (BS); Luisella Cotti, Gabriella Garrapa, Manuela Montoni, Erica Landini, Lucia Giambartolomei, Barbara Pieretti, Roberta Viola, Fano (PU); Paolo Foglini, Claudio Bedetta, Elena Tortato, Paola Pantanetti, Rossana Manicotti, Fermo (AP); Anna Leopardi, Cristiana Baggione, Tiziana Pedone, Paolo De Carlo, Cassandra Crescenti, Firenze; Adriana Torri, Paolo Marengo, Garbagnate Milanese (MI); Claudio Taboga, Barbara Catone, Mariagrazia Urban, Gemona del Friulli (UD); Guglielmo Ghisoni, Francesca Fabbri, Marina Torresani, Roberto Crovetto, Genova; Mauro Rossi, Laura Sambuco, Gigliola Sabbatini, Fabrizio Quadri, Grosseto; Mario Pupillo, Angelo De Luca, Lanciano (CH); Rossella Iannarelli, Anna Elisa Giuliani, L'Aquila; Alberto di Carlo, Francesco Giannini, Iliara Casadidio, Iliara Cuccuru, Giuliana Simonetti, Sabrina Santini, Chiara Russo, Alba Galli, Marzia Piacentini, Elisa Del Bianco, Lucca; Piero Melandri, Lugo (RA); Cesare Vincenti, Nicola Pastore, Maglie (LE); Luigi Sciangula, Erica Banfi, Alessandra Ciucci, Antonello Contartese, Melissa Bernardinelli, Emanuela Simona Olivo, Mariano Comense (CO); Modestina Albanese, Marina di Goiosa Jonica (RC); Patrizio Tatti, Donatella Bloise, Patrizia Di Mauro, Leonardo Masselli, Paolo Ferrarelli, Marisa Neri, Marino (RM); Antonino Lo Presti, Francesco Gambina, Marsala (TP); Angelo Venezia, Roberto Morea, Giuseppe Lagonigro, Annamaria Guancialino, Matera; Domenico Cucinotta, Antonino Di Benedetto, Basilio Pintaui, Messina; Pietro Pata, Teresa Mancuso, Messina; Giampaolo Testori, Pietro Rampini, Nadia Cerutti, Milano; Alfredo Zocca, Barbara Aiello, Milano; Carlo Giorda, Marco Comoglio, Roberta Manti, Maria Dora Zecca, Moncalieri (TO); Valeria Manicardi, Massimo Michelini, Lorenzo Finardi, Elisa Manicardi, Marianna Oliva, Montecchio Emilia (RE); Salvatore Turco, Anna Amelia Turco, Ciro Iovine, Claudia De Natale, Elena Massimino, Napoli; Adriano Gatti, Raffaele Giannettino, Michele Bonavita, Eugenio Cresco, Napoli; Luciano Zenari, Negrar (VR); Giovanni Paolo Carlesi, Novi Ligure (AL); Alfonso Gigante, Anna Maria Cicalò, Concetta Clausi, Antonella Cau, Nuoro; Giuseppe Saglietti, Omegna (VB); Giuseppe Mattina, Palermo; Francesco Galeone, Alice Valeria Magiar, Roberto Anichini, Pescia (PT); Donatella Zavaroni, Umberto De Johannon, Piacenza; Adolfo Arcangeli, Maria Calabrese, Sabrina Mori, Sandra Guizzotti, Prato; Orazio Vasta, Maria Macrì, Randazzo (CT); Paolo Di Bartolo, Antonio Scaramuzza, Piero

Melandri, Cipriana Sardu, Ravenna; Domenico Mannino, Reggio Calabria; Celestino Giovannini, Pasqualina Romeo, Pontari Maria, Cristiano Daniela, Reggio Calabria; Emilio Rastelli, Riccione (RN); Alessandro Urbani, Daniela Cappelloni, Anna Gelli, Anna Maria Cianconi, Roma; Sergio Leotta, Concetta Suraci, Maria Altomare, Santina Abbruzzese, Silvia Carletti, Roberto Gagliardi, Natalia Visalli, Roma; Guido Testa, Simonetta Colasanti, Grazia Maria Lombardi, Roma; Rita Amoretti, Fabio Piergiovanni, Fiorella Massimiani, Angela Simonetta, Danila Fava, Roma; Giuseppe Armentano, Maria Grazia Restuccia, Serafina Filippelli, Rossano (CS); Salvatore De Cosmo, Anna Rauseo, Raffaella Viti, S. Giovanni Rotondo (FG); Giacomo Vespasiani, Illidio Meloncelli, Lina Clementi, Marianna Galetta, Milena Santangelo, Laura Carini, San Benedetto del Tronto (AP); Giorgio Arpaia, Silvestre Cervone, Arcangela Leggieri, San Marco in Lami (FG); Roberto Sturaro, Maurizio Raffa, Barbara Ferretti, Sanremo (IM); Silvana Manfrini, Chiara Landi, Lucia Olivi, Silvia Rilli, Gessica Tinti, Senigallia (AN); Italo Tanganelli, Siena; Giovanni Divizia, Spoleto; Maria Bruna Diodati, Barbara Macerola, Sulmona (AQ); Giovanni Cicioni, M. Grazia Massarelli, Stefania Venturi, Terni; Augusto Travaglini, Alessandra Di Gianvito, Patrizia Draghi, Francesca Pinoca, Nadia Nulli, Terni; Paolo Acler, Tiziana Romanelli, Sandro Inchiostro, Trento; Riccardo Candido, Trieste; Mario Vasta, Maurizio Sudano, Maria Grazia Pronti, Gigliola Martinelli, Urbino (PU); Silvio Sposito, Maria Candidi, Renzo Rongioletti, Velletri (RM); Alfonso Basso, Elisabetta Brun, Marco Strazzabosco, Maria Simoncini, Consuelo Grigoletto, Francesco Zen, Chiara Alberta Mesturino, Vicenza.

Centro di Coordinamento e Analisi Statistica:

Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi, Fabio Pellegrini, Giuseppe Lucisano, Barbara Di Nardo, Sonia Ferrari, Riccarda Memmo, Marco Piaggione, Alexandra Cianci, Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud.

Fonte di finanziamento: GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; AMD, Roma.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A; AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 2011;34:347-52.
2. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:57-65.
3. http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/.
4. http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il_grande_progetto_subito!_della_diabetologia_italiana/.
5. SID-AMD. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica, Torino 2010. pp 39-46.

FDA ha approvato il lorcaserin per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso



A. De Micheli
Direttore AMD-Comunicazione
alberto_demicheli@tin.it

Parole chiave: Obesità, Terapia farmacologica dell'obesità; Prevenzione e controllo dell'obesità; Farmaci anoressanti, Farmaci anti-obesità

Key words: Obesity; Obesity Drug therapy; Obesity prevention and control; Appetite depressant, Anti-obesity agents

Il Giornale di AMD, 2012;15:265-266

Il 27 luglio 2012 la Food and Drug Administration ha approvato il lorcaserin idrocloruro (Belviiq®) come farmaco aggiuntivo alla dieta ipocalorica ed all'esercizio fisico per il trattamento cronico del sovrappeso¹.

Il farmaco è stato approvato per l'uso in adulti obesi (BMI ≥ 30), o adulti in sovrappeso (BMI ≥ 27) con almeno una condizione associata al sovrappeso: ipertensione arteriosa o diabete mellito o ipercolesterolemia. La scheda di approvazione della FDA prevede che il farmaco sia sospeso nei pazienti che non hanno perso il 5% del loro peso corporeo dopo 12 settimane di trattamento, poiché i dati delle sperimentazioni indicano che questi pazienti non raggiungeranno risultati clinicamente rilevanti con la prosecuzione del trattamento.

In sintesi nei non diabetici il 47% dei trattati ha perso il 5% del peso corporeo vs. il 23% dei non trattati. Fra i diabetici il 38% dei trattati vs. il 16% dei non trattati ha perso il 5% del peso corporeo. Lorcaserin ha anche migliorato l'equilibrio glicemico. Il trattamento per un anno ha determinato una maggiore riduzione del peso corporeo fra il 3 ed il 3.7% rispetto ai controlli.

I più comuni effetti collaterali del farmaco sono cefalea, vertigine, astenia, nausea, secchezza delle fauci, stipsi, disturbi dell'attenzione e della memoria; nei diabetici sono stati anche descritti ipoglicemia, algie dorsali, rinofaringite e tosse. Il farmaco può anche avere effetti collaterali rari gravi quale la sindrome da serotonina (cambiamenti cognitivi o comportamentali: confusione, agitazione, letargia, coma; instabilità autonoma: ipertermia, tachicardia, diaforesi, nausea, vomito, diarrea, dilatazione delle pupille; cambiamenti neuromuscolari: miocloni, iperreflessia, tremore), soprattutto se associato con altri farmaci che aumentano i livelli di serotonina o attivano i recettori serotoninergici, quali alcuni antidepressivi e farmaci utilizzati per il trattamento delle emicranie. Il farmaco non è indicato in gravidanza.

Nel mondo un miliardo di persone sono i sovrappeso e 300 milioni di persone sono obese, in USA il 30% della popolazione è obeso ed il 65% obeso o in sovrappeso.

In Italia il 32% della popolazione è in sovrappeso ed il 10% è obeso: complessivamente quindi il 42% della popolazione italiana tra 18 e 69 anni di età è in eccesso ponderale².

Il Lorcaserin agisce attivando il recettore 2c della serotonina nel cervello. L'attivazione di questo recettore aiuta le persone a mangiare meno ed a sentirsi sazie dopo aver mangiato minori quantità di cibo.

La famiglia dei recettori 5HT2 (5HT2A, 5HT2B, 5HT2C) è distribuita in tessuti diversi e stimola attività biologiche diverse. 5HT2A è localizzato nel sistema nervoso centrale (principalmente corteccia ed ippocampo), vasi cardiaci e valvole cardiache. I recettori 5HT2B sono nel sistema cardiovascolare e la loro stimolazione può causare cardiomiopatia e fibrosi dell'endocardio e delle valvole cardiache. Il recettore 5HT2C è pressoché esclusivamente localizzato nel sistema nervoso centrale e partecipa al controllo del bilancio calorico: la soppressione dell'appetito è predominantemente mediata da questo recettore.

Il recettore 5HT2C ha alta omologia con e profili di legame analoghi al recettore 5HT2A. La peculiarità del Lorcaserin è di essere uno stimolatore selettivo del recettore 5HT2C³ e di non agire sugli altri recettori alle dosi raccomandate. Per questo motivo il farmaco non ha causato effetti indesiderati sulle valvole cardiache o sulla pressione polmonare. Va ricordato che nel 1997 i due farmaci anoressanti fenfluramina e dexfenfluramina furono tolti dal mercato dopo prove che dimostravano che danneggiavano le valvole cardiache, attraverso l'attivazione del recettore 2B della serotonina. Non sono stati osservati segni di danno valvolare negli 8000 pazienti trattati con Lorcaserin, tutti valutati con ecografia; il farmaco va comunque usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio in cui i recettori serotoninici 2b potrebbero essere aumentati.

La FDA ha chiesto al produttore di condurre sei studi post marketing, compreso uno studio sugli effetti cardiovascolari a lungo termine, sindromi coronariche ed ictus.

La efficacia sulla riduzione del peso corporeo e su altri fattori di rischio cardiovascolare e la sicurezza del lorcaserin sono state dimostrate in studi randomizzati controllati in obesi e diabetici obesi, comprendenti circa 8000 pazienti, valutati per periodi da uno a due anni. Tutti i partecipanti hanno ricevuto istruzioni simili sulla modifica dello stile di vita, attraverso la dieta e l'esercizio fisico.

In uno studio 4008 pazienti obesi od in sovrappeso con un fattore di rischio aggiuntivo sono stati trattati con Lorcaserin 10 mg bid, qd o placebo per un anno⁴.

Il 47% dei pazienti trattati con lorcaserin bid ed il 40% dei pazienti trattati con lorcaserin qd ha perso almeno il 5% del peso corporeo vs. il 25% dei pazienti trattati con placebo.

La perdita di peso media è stata del 5.8% (5.5–6.2%) con lorcaserin bid and 4.7% (4.3–5.2%) con lorcaserin qd, vs. 2.8% (2.5–3.2%) con placebo.

Il 10% del peso è stato perso dal 22.6% e 17.4% dei pazienti trattati con lorcaserin 10 mg bid and qd rispettivamente vs. 9.7% dei trattati con placebo.

Un altro lavoro segnala i risultati ottenuti su un gruppo di 604 diabetici in sovrappeso od obesi⁵, trattati con analoghe modalità; i pazienti hanno proseguito il trattamento con metformina (91.7%), sulfoniluree (50.2%) o entrambi.

Il 37.5% dei pazienti trattati con lorcaserin bid ed il 44.7% dei pazienti trattati con lorcaserin qd ha perso almeno il 5% del peso corporeo vs il 16.1% dei pazienti trattati con placebo.

La perdita di peso media è stata del $4.5 \pm 0.35\%$ con lorcaserin bid e del $5.0 \pm 0.5\%$ con lorcaserin qd, vs. $1.5 \pm 0.36\%$ con placebo.

HbA1c è diminuita del $0.9\% \pm 0.06$ con lorcaserin BID, $1.0\% \pm 0.09$ con lorcaserin QD, and $0.4\% \pm 0.06$ con placebo ($P < 0.001$ per ogni confronto); la glicemia a digiuno di 27.4 ± 2.5 mg/dl, 28.4 ± 3.8 mg/dl, e 11.9 ± 2.5 mg/dl, rispettivamente ($P < 0.001$ per ogni confronto). Ipoglicemia sintomatica si è verificata nel 7.4% dei pazienti in lorcaserin BID, 10.5% in lorcaserin QD e 6.3% in placebo.

Osservazioni

La storia dei farmaci per il trattamento dell'obesità è ripetitiva: molti farmaci approvati sono stati ritirati dal mercato per la scoperta dopo l'immissione in commer-

cio di effetti collaterali seri. Ricordiamo il rimonabant, antagonista del recettore dei cannabinoidi, ritirato per aumento di depressione ansietà ed idee suicidarie, la sibutramina, inibitore del reuptake di serotonina ed epinefrina, ritirato per aumento di eventi cardiovascolari gravi non fatali in pazienti con diabete e malattia cardiovascolare. Abbiamo già detto di fenfluramina e dexfenfluramina. Tutto ciò induce comunque a cautela, anche se l'esigenza di farmaci efficaci per il trattamento dell'obesità è grande.

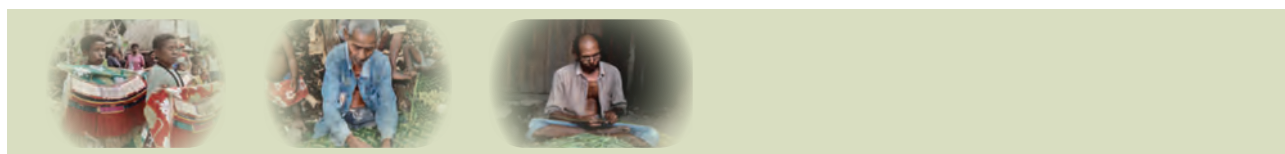
Il lorcaserin presenta per il momento dei dati di discreta efficacia, analoghi per altro a quelli di altri farmaci, ed un profilo di sicurezza buono. Paiono di rilievo la possibilità di individuare in un breve periodo i pazienti responsivi e quindi l'indicazione a sospenderlo in caso di inefficacia e la precisa programmazione di studi osservazionali su effetti collaterali diversi.

Gli studi sui diabetici sono limitati a pazienti trattati con metformina e sulfoniluree e dimostrano riduzione del peso ed azione ipoglicemizzante; in futuro potrebbe essere interessante valutare l'efficacia di lorcaserin in associazione con antidiabetici capaci di ridurre il sovrappeso come gli analoghi del GLP-1.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.

BIBLIOGRAFIA

- 1 FDA NEWS RELEASE FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.
- 2 PASSI Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia, <http://www.epicentro.iss.it/passi/>.
- 3 Bays HE. Lorcaserin: drug profile and illustrative model of the regulatory challenges of weight-loss drug development. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Mar;9(3):265-77.
- 4 Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3067-77.
- 5 O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20:1426-36. doi: 10.1038/oby.2012.66. Epub 2012 Mar 16.



Procedure di rivascularizzazione nel paziente diabetico (trattamento chirurgico e combinato): follow up di 95 mesi



M. Patrone¹, A. Aglialoro¹, D. Ermirio², P.F. Curone³, G. Simoni², R. Guido¹, A. Cattaneo¹, A. Corsi¹

maurizio.patrone@asl3.liguria.it

¹ SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

² SC Chirurgia Vascolare P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

³ SC Radiologia - Sezione Radiologia Interventistica - P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

^{1, 2, 3} Centro Multidisciplinare per la Diagnosi e la cura del Piede Diabetico

Parole chiave: Piede Diabetico, Angiografia, PTA (Angioplastica Percutanea Trans-Luminale), Trattamento Chirurgico Tradizionale

Key words: Diabetic Foot, Angiography, PTA (Percutaneous Transluminar Angioplasty), Surgical traditional treatment.

Riassunto

Premessa. Il trattamento chirurgico tradizionale (Open), endovascolare (Endo) o combinato nei pazienti diabetici con Arterio-patia Obliterante Cronica Periferica (AOCP) agli AAIL, prevalentemente connessa a lesioni del tratto infrapopliteo, ha dimostrato buoni risultati di pervietà con netta riduzione della percentuale di amputazioni maggiori. Scopo di questo lavoro è la presentazione della nostra esperienza su tali trattamenti in 1488 casi consecutivi di AOCP agli AAIL.

Materiale e Metodi. Tutti i pazienti diabetici giunti presso la nostra Struttura per AOCP stadio II B, III, IV, sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale e angiografica. In caso di stenosi >50% o ad ostruzioni segmentarie superabili con la guida angiografica è stata eseguita PTA prevalentemente contestuale alla fase diagnostica. Le lesioni non suscettibili di trattamento endovascolare sono state trattate con procedura chirurgica o combinata. Sono state valutate pervietà primaria, mortalità, salvataggio di arto (amputazioni maggiori) e complicità perioperatorie che hanno richiesto un prolungamento dell'ospedalizzazione e/o nuove procedure mediche o chirurgiche. Il follow-up clinico e strumentale è stato eseguito a 1 e 6 mesi e quindi a cadenza semestrale. Il follow up medio è stato di 47 mesi (1-95 mesi). Dal febbraio 2004 a dicembre 2011 sono stati trattati 961 pazienti diabetici di cui 612 maschi (63,7%) e 349 femmine (36,3%) con età media di 65 anni (40 – 90). Sono state effettuate complessivamente 1488 procedure di cui 769 di chirurgia tradizionale, 652 di chirurgia endovascolare e 67 di chirurgia combinata.

Risultati. Trattamento chirurgico tradizionale: (A) distretto aorto-iliaco (65 pazienti, 41 2° stadio B, 24 ischemia critica): la pervietà primaria è stata del 100% e il salvataggio d'arto del

100%. (B) distretto femoro-popliteo sopraarticolare (130 pazienti) e sottoarticolare (96 pazienti) (226 pazienti, 78 2° stadio B, 148 ischemia critica): la pervietà primaria è stata dell'88% a 12 mesi, del 67% a 42 mesi, del 53% a 58 mesi, del 50% a 70 mesi e del 48% a 94 mesi; il salvataggio d'arto è stato del 93,5%. Trattamento endovascolare: pervietà a 12 mesi 85%, a 42 mesi 71%, a 58 mesi 62%, a 94 mesi 58%; salvataggio d'arto a 12 mesi 98%, a 42 mesi 92%, a 62 mesi 90% e a 94 mesi 88%. Trattamento combinato (54 pazienti): pervietà primaria a 12 mesi del 82%, a 42 mesi del 68%, 62 mesi del 59% e a 94 mesi del 53%; salvataggio di arto a 42 mesi del 96% (1 amputazione maggiore). La mortalità globale perioperatoria (a 30 giorni) è stata sia nella chirurgia tradizionale che nella chirurgia endovascolare dell'1%.

Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento di prima scelta è stata la PTA eseguita, ogni qualvolta possibile, in concomitanza alla fase diagnostica, garantendo un maggiore salvataggio d'arto a breve e lungo termine. Qualora il trattamento endovascolare non sia praticabile o non garantisca risultati soddisfacenti, la rivascularizzazione chirurgica con bypass è in grado di ottenere risultati sovrapponibili, così come i trattamenti combinati. L'outcome primario che dovremmo porci è la riduzione di complessità dell'intervento chirurgico tradizionale con contestuale riduzione complessiva dei tempi di degenza e dei costi.

Summary

Introduction. In diabetic patients with peripheral arterial obstructive disease (PAOD), mainly those of the lower extremities and infrapopliteal space, surgical treatment, endovascular treatment (PTA Percutaneous Transluminar Angioplasty), or both combination treatment, have showed good results with a prompt reduction in the percentage of major amputations.

Aim. Treatment of 1488 consecutive diabetic patients with PAOD: our experience.

Materials and Methods. All diabetic patients admitted at the Hospital who referred resting pain or "diabetic foot" lesions underwent clinical, instrumental and angiographic assessment. Using angiography, PTA was carried out in the diagnostic phase where occlusion was plus than 50% or whenever segmental obstructions were noted. Lesions which were not accessible to PTA treatment, were treated surgically or in both combination. Primary patency, mortality, saving of a limb (major amputations) as well as peri-operative complications were evaluated. Clinical and instrumental follow-up was at 1 and 6 months, thereafter each 6 months. Follow-up was 47 months (median 1-95 months). Of the 961 diabetic patients treated from february 2004 to december 2011, 612 were males (63.7%) and 349 were females (36.3%), with an average age of 65 years (40-90). Revascularization procedures (1488) were carried out with PTA (652), surgical by pass (769) and combination treatment (PTA + By pass) (67).

Results. Surgical traditional treatment (A) aortic-iliac vessel (65 patients, 41 2° stage B, 24 limb critic ischemia): primary patency was 100%, saving of the limb was 100%. (B) femoral popliteal district above the knee (130 patients), below the knee (96 patients) (226 patients 78 2° stage B, 148 limb critic ischemia): primary patency was 88% after 12 months, 67% after 42 months, 53% after 58 months, 50% after 70 months, 48% after 94 months; saving of the limb was 93,5%. PTA: patency after 12 months was 85%, after 42 months was 71%, after 58 months was 71%, after 94 months was 58%; saving limb after 12 months was 98%, after 42 months was 92%, after 62 months was 90%, after 94 months was 88%.

Both treatment (PTA + surgical by pass) (54 patients): patency after 12 months was 82%, after 42 months was 68%, after 62 months was 59%, after 94 months was 53%; saving limb after 42 months was 96% (just 1 major amputation). Mortality after 30 days was 1% in both PTA and surgery by pass.

Conclusion. *In our experience first choice treatment was PTA, carried out whenever possible in the diagnostic phase, guaranteeing more saving limb in the short and long term. If PTA was not feasible, alternatively surgical by pass or both combination treatment have demonstrated good results. In the future, main outcome should be to make easier surgical techniques with less costs and few time of hospitalization.*

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta la principale causa di amputazione degli arti inferiori costituendo uno dei maggiori costi assistenziali nei paesi industrializzati⁽¹⁾. Tra le complicanze della malattia diabetica, le lesioni ischemiche del piede interessano circa il 4-5% dei diabetici e a seconda degli autori e delle popolazioni esaminate le amputazioni non traumatiche coinvolgono i pazienti diabetici in una percentuale variabile dal 30 al 70%, con un'incidenza che varia tra il 5 ed il 24/1000 diabetici/anno⁽²⁾. La variabilità dei dati di prevalenza e incidenza tra le varie casistiche esaminate riflette spesso differenze nei modelli assistenziali, nella classificazione delle lesioni, nella frequente mancata differenziazione tra amputazioni maggiori e minori⁽³⁾. In Italia dal 2000 al 2007 la media annua è stata di 13mila amputazioni d'arto, di cui il 58% per piede diabetico, il che significa che il numero di amputazioni per piede diabetico ogni anno è pari a 7000, di cui 2067 sono quelle che riguardano la gamba o la coscia. I numeri sono allarmanti: il 15% dei diabetici che ha un'ulcera al piede andrà incontro ad amputazione, il 50% degli amputati subirà entro 5 anni una seconda amputazione e la metà degli amputati ha un elevatissimo rischio di morte entro i successivi 3 anni. L'amputazione è spesso l'inizio di un rapido peggioramento sia fisico che psicologico, dal quale il paziente non si riprende più. Il procedere della patologia con amputazioni minori e soprattutto maggiori, sopra la caviglia, può comportare un aggravio dello stadio depressivo e una riduzione della qualità della vita e dell'autosufficienza del malato. Per tale motivo ridurre il numero di amputazioni è dunque un obiettivo fondamentale per la cura del paziente diabetico.

Il piede diabetico ha una patogenesi multifattoriale, legata alla presenza di neuropatia periferica ed autonoma, a vasculopatia degli arti inferiori ed infezioni ricorrenti.

I pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto inferiore presentano una maggiore localizzazione delle lesioni a livello sottopopliteo rispetto ai non-diabetici oltre che lesioni anche a livello femoro-popliteo. Le tecniche di rivascularizzazione chirurgica (procedure aperte) e l'angioplastica transluminale (PTA) sono sempre più utilizzate in Italia e all'estero. Specificatamente, riguardo l'angioplastica, l'esecuzione di successo di questa tecnica

in almeno un vaso di gamba garantisce quasi sempre il salvataggio dell'arto affetto, evitando quindi un'amputazione sopra la caviglia^(4,5,6). In generale, quando una rivascularizzazione endovascolare dà risultati equivalenti rispetto a una procedura aperta (o by-pass) di una specifica lesione, le tecniche endovascolari dovrebbero essere utilizzate per prime dato il loro più basso rischio e costo.

Scopo del lavoro

Scopo di questo lavoro è la presentazione della nostra esperienza sul trattamento di rivascularizzazione eseguito in 961 pazienti diabetici con arteriopatia ostruttiva cronica periferica da Febbraio 2004 a Dicembre 2011, per un totale di 1488 procedure consecutive.

Materiali e Metodi

Nel periodo da Febbraio 2004 a Dicembre 2011, tutti i pazienti diabetici giunti presso il Centro Multidisciplinare per la prevenzione e la cura del piede diabetico della nostra struttura con quadro di AOCP stadio II B, III, IV, sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale (mediante ecocolordoppler arterioso) e angiografica (Tabella 1). In caso di stenosi >50% o ostruzioni segmentarie superabili con la guida angiografica è stata eseguita PTA prevalentemente contestuale alla fase diagnostica^(7,8). Le lesioni non suscettibili di trattamento endovascolare sono state trattate con procedura chirurgica o combinata (open + PTA). Sono state valutate pervietà primaria, mortalità, salvataggio di arto (amputazioni maggiori) e complicanze perioperatorie che hanno richiesto un prolungamento dell'ospedalizzazione e/o nuove procedure mediche o chirurgiche^(9,10). Il follow-up clinico e strumentale è stato eseguito a 1 e 6 mesi e quindi a cadenza semestrale. Il follow up medio è stato di 47 mesi (1-95 mesi). Dal febbraio 2004 a dicembre 2011 sono stati trattati 961 pazienti diabetici di cui 612 maschi (63,7 %) e 349 femmine (36,3 %) con età media di 65 anni (40 - 90). Sono state effettuate

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Pazienti Diabetici con AOCP stadio IIB, III, IV	
n.	961
Età media:	
anni	65
range	40-90
Sesso n. (%)	
M	612 (63,7%)
F	349 (36,3%)
Durata media di malattia (anni ± DS)	23,1 (± 9.7)
Follow up mesi (range)	47 (1-95)

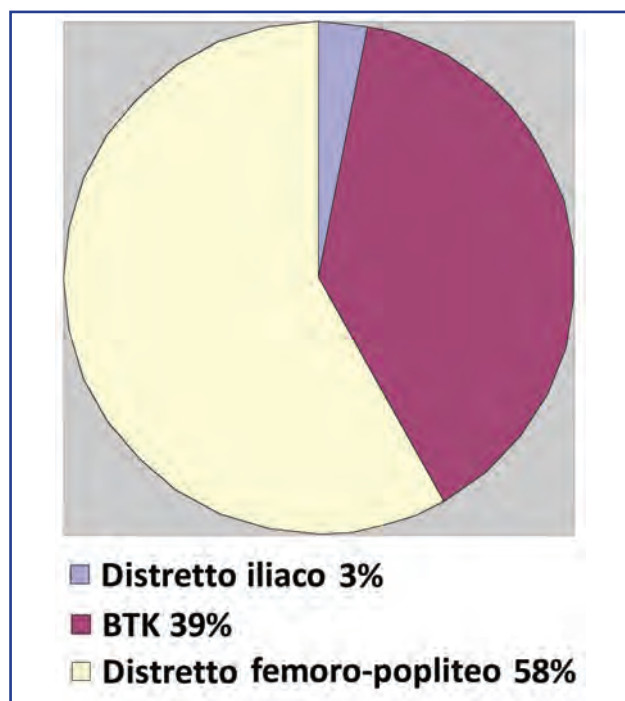


Figura 1. Sedi del trattamento endovascolare (PTA).

complessivamente 1488 procedure di cui 769 di chirurgia tradizionale, 652 di chirurgia endovascolare e 67 di chirurgia combinata (Figura 1).

Risultati

Trattamento chirurgico tradizionale (**A**) distretto aorto-iliaco (65 pazienti, 41 2° stadio B, 24 ischemia critica): la pervietà primaria è stata del 100% e il salvataggio d'arto del 100%. (**B**) distretto femoro-popliteo sopraarticolare (130 pazienti) e sottoarticolare (96 pazienti) (226 pazienti, 78 2° stadio B, 148 ischemia critica): la pervietà primaria è stata dell'88% a 12 mesi, del 67% a 42 mesi, del 53% a 58 mesi, del 50% a 70 mesi e del 48% a 94 mesi; il salvataggio d'arto è stato del 93,5%. Trattamento endovascolare: pervietà a 12 mesi 85%, a 42 mesi 71%, a 58 mesi 62%, a 94 mesi 58%; salvataggio d'arto a 12 mesi 98%, a 42 mesi 92%, a 62 mesi 90% e a 94 mesi 88%. Trattamento combinato (54 pazienti): pervietà primaria a 12 mesi del 82%, a 42 mesi del 68%, 62 mesi del 59% e a 94 mesi del 53%; salvataggio di arto a 42 mesi del 96% (1 amputazione maggiore). La mortalità globale perioperatoria (a 30

giorni) è stata sia nella chirurgia tradizionale che nella chirurgia endovascolare dell'1%.

Conclusioni

Nella nostra esperienza il trattamento di prima scelta è stata la PTA eseguita, ogni qualvolta possibile, in concomitanza alla fase diagnostica, garantendo un maggiore salvataggio d'arto a breve e lungo termine. Qualora il trattamento endovascolare non sia praticabile o non garantisca risultati soddisfacenti, la rivascularizzazione chirurgica con bypass è in grado di ottenere risultati sovrapponibili, così come i trattamenti combinati. L'outcome primario che dovremmo porci è la riduzione di complessità dell'intervento chirurgico tradizionale con contestuale riduzione complessiva dei tempi di degenza e dei costi.

BIBLIOGRAFIA

1. Driver et al. The Costs of Diabetic Foot: The Economic Case for the Limb Salvage Team J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2010;100:335-341.
2. Giurini and Lyons Diabetic Foot Complications: Diagnosis and Management Int J Low Extrem Wounds 2005;4:171-182.
3. Wrobel et al. Geographic Variation of Lower-Extremity Major Amputation in Individuals With and Without Diabetes in the Medicare Population Diabetes Care 2001;24:860-864.
4. Sanders et al. History of the Team Approach to Amputation Prevention: Pioneers and Milestones J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2010;100:317-334.
5. Frank W. LoGerfo et al. Trends in the Care of the Diabetic Foot Expanded Role of Arterial Reconstruction Arch Surg. 1992;127(5):617-621.
6. Jude EB et al. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome. Diabetes Care 2001; 24: 1433-1437.
7. Faglia E. et al. Peripheral angioplasty as the first choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999-2003. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005; 29:620-627.
8. Bakal CW et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the infrapoplital arteries. Results in 53 patients. AJR 1990; 154: 171-174.
9. Faglia et al. Extensive use of peripheral angioplasty particularly infrapopliteal in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Internal Medicine 2002; 252: 225-232.
10. Setacci C et al. Guidelines for critical limb ischaemia and diabetic foot-introduction. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 Dec;42 Suppl 2:S1-3.



Hot topics

72nd scientific sessions
American Diabetes Association
JUNE 8-12, 2012 • PHILADELPHIA, PA



A cura di Marco Comoglio

macomog@gmail.com

Unità Operativa di Diabetologia ASL TO5
Sede di Moncalieri

Il Giornale di AMD, 2012;15:270-275

Sommario

- Rapporto diabete-cancro
- Uso di nuovo FANS per controllare la glicemia
- La Hb A1c come previsione dell'evoluzione del diabete nel tipo 2 nei bambini
- Rischio cardiovascolare e diabete
- La chirurgia bariatrica cura il diabete
- Diagnosticare l'intolleranza per prevenire il diabete
- L'aumento del diabete nei giovani
- Focus su Omega 3

Molto discusso il **rischio di cancro e insulina**, ovvero la ricerca di una qualche risposta certa sul fatto che gli analoghi dell'insulina aumentino il rischio di cancro.

Un tema nuovo, il **trattamento del diabete con l'aspirina**, o meglio: capire se il FANS salsalato, strettamente legato all'aspirina, abbia qualche effetto sul miglioramento del controllo glicemico.

Poi, il problema del **diabete di tipo 2 nei bambini**: il mese scorso, i risultati dello studio clinico TODAY hanno dimostrato che una grande percentuale di bambini affetti da diabete tipo 2 ha smesso di reagire alle varie terapie.

Anche la **chirurgia bariatrica** è stata trattata ed è stata vista come strumento per ridurre la progressione a diabete dei quadri di intolleranza agli zuccheri e di remissione del diabete e di riduzione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete.

Infine, la necessità di un avviare subito uno screening precoce per individuare i **quadri di intolleranza** per intervenire il più presto possibile al fine di evitare la progressione a diabete.

Non ci sono rischi cardiovascolari o di cancro con l'uso di Insulina

Si è concluso il più lungo trial eseguito per studiare l'effetto dell'insulina sugli esiti cardiovascolari e sul rischio di cancro.

Hertzel Gerstein, MD (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada) e colleghi hanno riportato che il trial che è durato 6 anni ed ha coinvolto più di 12.000 pazienti ha evidenziato che i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare più alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio, o diabete di tipo 2 allo stadio iniziale che sono stati randomizzati a insulina glargine hanno avuto un tasso di incidenza di outcome cardiovascolari di 2,94 per 100 persone-anni rispetto a 2,85 per quelli che ricevevano le cure standard.

Gerstein ha riferito che il rischio di sviluppare il cancro era statisticamente lo stesso in entrambi i gruppi (HR 1,00, IC 95% 0,88-1,13, $p = 0,97$). Lo studio è stato pubblicato contemporaneamente anche sul New England Journal of Medicine. Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) ha reclutato 12.537 pazienti di 40 pa-

esi. Il follow-up era 6,5 anni, l'età media dei partecipanti era di 63 anni, e il 35% erano donne. A conclusione dello studio, ricercatori hanno valutato gli outcome primari del 99% dei partecipanti.

A 2 anni, il 90% di quelli nel braccio glargine erano ancora complianti alla terapia, valore che è sceso al 85% a 5 anni.

Fra i soggetti che non erano diabetici al basale e trattati con insulina glargine, la probabilità di diventare diabetici alla prima OGTT era del 28%. Dopo la prima OGTT hanno sospeso l'insulina glargine all'esecuzione della seconda OGTT (dopo circa 100 gg) avevano una probabilità del 20% in meno rispetto ai soggetti trattati con cure standard di sviluppare diabete.

I ricercatori hanno evidenziato: "Il nostro studio ha mostrato che la glicemia quasi normale a digiuno può essere raggiunta e i livelli di emoglobina glicata possono essere raggiunti e mantenuti o per più di 6 anni con una iniezione giornaliera di insulina basale, con o senza un agente orale quando la glicemia basale veniva monitorizzata e utilizzata per regolare la dose di insulina glargine".

Tre studi osservazionali non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro con l'uso di insulina glargine rispetto alle altre insuline a breve termine.

Peter Boyle, PhD (International Prevention Research Institute, Lione, Francia), e colleghi hanno riportato l'analisi dei dati provenienti da cinque paesi europei e non hanno trovato un aumentato rischio di tumore della mammella, della prostata o del colon-retto con glargine rispetto a NPH o insulina "umana", in 3 anni.

John Buse, MD, PhD (University of North Carolina, Chapel Hill, USA) e colleghi hanno riportato che uno studio americano non ha rilevato alcun aumento del rischio di uno qualsiasi di questi tumori tra i nuovi pazienti in terapia con glargine rispetto all'insulina NPH, quando sono stati seguiti per circa un anno.

Laurel Habel, PhD (Kaiser Permanente, Oakland, USA) ha riportato che un'analisi dei dati della Kaiser Permanente, ha trovato un modesto aumento del rischio di cancro al seno in 3 anni tra gli utilizzatori nuovi di insulina glargine rispetto a nuovi utilizzatori di altre insuline (HR 1,6, IC 95% 1,0-2,8).

Non c'era nessun aumento del rischio di cancro al seno, nei pazienti presenti nel database, che avevano utilizzato l'insulina per un periodo di tempo più lungo ed erano passati da NPH a glargine.

La preoccupazione per l'insulina glargine e rischio di cancro è iniziata con una serie di pubblicazioni nel 2009 che avevano trovato un potenziale legame tra cancro, in particolare il cancro al seno, e l'agente, ma i ricercatori hanno notato delle limitazioni metodologiche in questi studi.

Così questi tre gruppi hanno cercato di chiarire la relazione tra una delle insuline più comunemente usate e il cancro.

Nello studio nord europeo Insulina e Cancro, Boyle e colleghi hanno esaminato i dati di 447.821 pazienti affetti da diabete trattati con insulina con circa 1,5 milioni di anni-persona di osservazione e 17.800 nuovi casi di cancro. Il follow-up medio è stato di 3,1 anni per chi era in terapia con insulina glargine e di 3,5 anni per coloro che usavano un'altra insulina.

Boyle e colleghi non hanno trovato alcuna differenza di rischio di tumore della mammella, della prostata, o del colon-retto tra quelli trattati con insulina glargine e quelli con insulina NPH, né vi era alcun rischio di tutti i tumori in generale, ha detto.

In analisi esplorative, i ricercatori hanno anche visto che non c'era nessun aumento nei tumori del polmone o al pancreas, ha aggiunto Boyle. Il suo gruppo ha anche condotto una recente meta-analisi di 21 studi precedenti che avevano indagato link insulina-cancro, e non ha trovato un aumentato rischio di cancro.

Buse e colleghi hanno valutato i dati dal Database Inovalon (ex MedAssurant) valutando 43.306 pazienti in terapia

con glargine 9147 pazienti che erano in trattamento con NPH per una media di 1,2 e 1,1 anni, rispettivamente. Non hanno trovato alcun aumento del rischio di qualsiasi tipo di cancro della mammella, della prostata o del colon-retto e non aumento del rischio complessivo di cancro.

Habel e colleghi, d'altro canto hanno avuto risultati differenti per quanto riguarda il cancro al seno. Hanno condotto due analisi: uno in tutta la popolazione di 100.757 pazienti in trattamento con insulina NPH e 27.418 sulla insulina glargine, e un altro sui 39.708 nuovi utenti in insulina NPH e 6548 nuovi pazienti in glargine. Complessivamente, lo studio ha avuto una mediana di 2,3 anni di follow-up per gli utilizzatori glargine e 3,6 anni per gli utilizzatori NPH.

I ricercatori hanno scoperto che i soggetti che da lungo tempo erano passati da insulina NPH a glargine non aveva aumentato il rischio di mammella, prostata, colon-retto, o tutti i tumori, anche tra coloro che avevano almeno 2 anni glargine.

Tra i nuovi pazienti, tuttavia, Habel ha detto che c'era un modesto aumento del rischio di tumore alla mammella (HR 1,6, IC 95% 1,0-2,8), ma ha osservato che l'intervallo di confidenza era "appena incluso 1", concludendo che questo fatto è probabilmente dovuto al caso.

Ma Buse ha detto che i risultati dovrebbero rassicurare i medici che l'uso di insulina a breve termine non dovrebbe fare danni. "Non credo che abbiamo fornito una risposta definitiva, ma è una risposta molto più forte [rispetto alle prove precedenti a partire dal 2009], e non sembra esserci alcun collegamento".

Lo studio è stato supportato da Sanofi-Aventis.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerstein H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia: The ORIGIN trial investigators.
2. N Engl J Med 2012; DOI:10.1056/NEJMoa1203858.

Lo studio della University of North Carolina e lo studio europeo son state supportati da Sanofi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturmer T, et al. Risk for cancer after initiation of insulin glargine versus NPH - a new user comparator drug cohort study. ADA Meeting 2012.
2. Habel L, et al. Insulin glargine and cancer risk: Kaiser Permanente California Cohort Study. ADA Meeting 2012.
3. Boyle P, et al. Northern European database study of insulin and cancer results and context. ADA Meeting 2012.

FANS-Aggiunto alla terapia aumenta il controllo glicemico

Il **salsalato**, un agente anti-infiammatorio simile all'aspirina, può aumentare moderatamente il controllo glicemico quando viene aggiunto agli attuali farmaci anti-diabetici.

Steven Shoelson, MD, PhD (Joslin Diabetes Center, Boston, USA) e colleghi hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato e controllato, nel quale l'aggiunta del salsalato è stata associata ad un calo dello 0,24% di HbA1c rispetto ai pazienti trattati con semplice placebo.

"Non è un farmaco di prima scelta per il diabete, ma forse può essere utilizzato come un add-on ad altri farmaci per tentare un miglioramento dei livelli di A1c".

Il **Salsalato** è un pro-farmaco del salicilato, cioè un antinfiammatorio simile all'aspirina che finora è stato "utilizzato per scopi medicinali per migliaia di anni" ha detto Shoelson. La formulazione pro-farmaco viene usata perché meno gastrolesiva.

I ricercatori hanno deciso di osservare gli effetti del farmaco sul diabete, dati i rapporti tra infiammazione, aumento di peso e malattia. Studi precedenti avevano dimostrato che il salsalato può abbassare la glicemia, con il vantaggio di essere un farmaco con un buon profilo di sicurezza.

Sono stati arruolati 286 pazienti con diabete di tipo 2 ed è stato aggiunto 3,5 mg di salsalato al giorno alle loro terapie farmacologiche. I pazienti trattati con tiazolidinedioni (TZD) e farmaci antidiabetici iniettabili, sono stati esclusi a causa di possibili interazioni con il salsalato.

Gli autori hanno scoperto che dopo un anno, l'aggiunta di salsalato è stata associata ad un calo dello 0,24% dei livelli di HbA1c, rispetto ai pazienti trattati con placebo, i cui livelli sono leggermente aumentati ($p < 0,001$). Un numero significativamente maggiore di pazienti in terapia con salsalato ha raggiunto almeno una riduzione del 0,05% di HbA1c ($p = 0,01$).

I pazienti trattati con il farmaco hanno avuto anche un 11 mg/dl di calo dei livelli di glicemia a digiuno durante il periodo di studio rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0,001$).

Anche se gli effetti sembrano modesti, per i pazienti trattati con il salsalato, sono state necessarie dosi più basse di farmaci antidiabetici orali rispetto a quelli nel gruppo di controllo.

Il farmaco sembra aiuti a ridurre l'infiammazione, come evidenziato da una significativa riduzione del numero dei globuli bianchi ($p < 0,001$), neutrofili ($p = 0,003$), e linfociti ($p < 0,001$), anche se non ci sono stati cambiamenti nella proteina C-reattiva. È anche aumentata la secrezione di insulina ($p = 0,003$).

Tuttavia, ci sono stati alcuni segnali che "ci preoccupano", ha detto Shoelson, compreso un piccolo aumento di albumina nelle urine (1,8 mcg per mg di creatinina rispetto al placebo) e di 8 mg/dl di aumento del colesterolo LDL rispetto al placebo.

Shoelson ha notato che il livello di albumina è tornato normale dopo la sospensione del farmaco. Nonostante gli aumenti del colesterolo LDL, i ricercatori si aspettano che il farmaco non crei problemi cardiovascolari, dal momento che l'infiammazione è una delle principali cause di rischio cardiaco.

I pazienti trattati con salsalato inoltre hanno guadagnato in media 2,2 kg in più rispetto a quelli trattati con placebo durante il periodo di studio ($p < 0,001$), ed hanno avuto una non significativa tendenza verso un aumento della pressione arteriosa sistolica.

Si sono anche verificati più alti tassi di ipoglicemia, in gran parte rilevata nei pazienti che erano in terapia con sulfonilurea. D'altra parte, si sono verificati più eventi iperglicemici in quelli trattati con placebo.

Anche se il farmaco è stato associato ad un numero maggiore di pazienti con acufene - un effetto collaterale atteso - Shoelson ha detto che ci sono pochi effetti gastrointestinali, senza ulcere e solo un piccolo aumento in alcuni disturbi di stomaco, ma "nessuno ha dovuto interrompere l'assunzione".

Ha detto che "L'aspirina alle dosi che le persone normalmente assumono per la protezione cardiovascolare non ha un effetto misurabile sul livello di glucosio". "Non si può prendere l'aspirina alle dosi adeguate. Ciò causerebbe lesioni gastriche ed emorragie. Il Salsalato è molto più sicuro".

Lo studio è stato supportato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldfine AB, et al. Targeting inflammation using salsalate for type 2 diabetes: stage II. ADA 2012.

Un farmaco per l'artrite ha effetti sulla beta-cellula

L'**abatacept**, farmaco per l'artrite, sembra avere effetti anche un anno dopo che il trattamento è stato interrotto sulla funzione delle cellule beta nel diabete tipo 1.

Tihamér Orban, MD (Joslin Diabetes Center, Boston, USA) e colleghi hanno riportato che c'erano differenze notevoli nei livelli di peptide C tra coloro che avevano in corso trattamento con il farmaco e quelli trattati con placebo ($p = 0.033$), "Il ritardo [nel peggioramento della funzione beta-cellulare] prosegue dopo il trattamento", ha detto Orban. "Abbiamo raggiunto efficace modulazione immunitaria anche al di fuori della terapia".

I risultati dei primi 2 anni di studio erano stati segnalati nel corso della riunione ADA dello scorso anno, anche se gli investigatori al momento avevano detto che la terapia probabilmente non era di facile uso a causa dell'impiego in infusione.

Per valutare gli effetti sulla funzione delle cellule beta dopo la sospensione dell'abatacept, i ricercatori hanno seguito il gruppo iniziale per il terzo anno. Un totale di 35 pazienti erano stati randomizzati a placebo e 77 sono stati randomizzati a 27 infusioni di abatacept per 2 anni, nel terzo anno il gruppo non ha ricevuto né abatacept né placebo. Entro la fine di quell'anno, i ricercatori avevano dati su 64 pazienti con abatacept e 29 pazienti trattati con placebo. L'outcome primario erano i livelli medi sotto la curva di peptide C a 2 ore dopo 36 mesi.

Orban e colleghi hanno scoperto che il marcatore della funzione beta-cellulare era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto abatacept rispetto al placebo (0.215 vs 0.135 nmol / l, $p = 0.033$). Un numero significativamente maggiore di pazienti aveva livelli di peptide C superiori a 0.2 nmol / l nel gruppo abatacept rispetto al placebo a 36 mesi ($p = 0.043$).

Orban ha detto che nel complesso la funzione beta-cellulare era diminuita in parallelo in entrambi i gruppi, anche se in ritardo di 9,5 mesi per coloro che avevano ricevuto abatacept rispetto al placebo ($p = 0.0011$). I livelli di HbA1c è anche aumentato in entrambi i gruppi durante il periodo di studio, ma i valori medi erano più bassi per chi aveva assunto il farmaco in studio a 3 anni.

Le dosi di insulina sono risultate simili tra i due gruppi nel periodo, e non c'erano differenze in termini di parametri metabolici quali ipoglicemia o iperglicemia. Non c'erano differenze tra i sottogruppi in termini di risposta al trattamento.

"Non sembrano necessari 2 anni di trattamento per ottenere questo effetto" ha detto. Ed ha aggiunto che sarebbe "logico provare un periodo più breve del farmaco e vedere se lo stesso effetto può essere raggiunto".

Lo studio è stato supportato dal National Institutes of Health. Abatacept è stato fornito da Bristol-Myers Squibb.

BIBLIOGRAFIA

1. Orban T, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: Follow-up one year after cessation of treatment. ADA 2012; Abs 150-LBOR.

HbA1c può predire il fallimento della terapia in bambini diabetici

I livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e la secrezione di insulina possono dare indicazioni su come i bambini con diabete di tipo 2 risponderanno alla terapia.

Kenneth Copeland, MD (University of Oklahoma Health Sciences Center, USA), e colleghi hanno riportato i risultati di una sub analisi dello studio TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), nella quale entrambi i fattori indicati sono stati predittori significativi

del fallimento del trattamento, in una analisi multivariata ($p < 0.0001$ e $P = 0.05$).

"L'A1c al baseline è il miglior predittore di fallimento del trattamento, anche se è non è diagnostica per diabete".

Nello studio TODAY pubblicato in aprile sul New England Journal of Medicine, quasi la metà dei 699 giovani, dai 10 ai 17 anni, con diabete di tipo 2 alla fine hanno fallito il trattamento. Erano stati randomizzati in tre bracci di intervento: con la sola metformina, metformina ed intervento sullo stile di vita, o rosigitazione più metformina.

Nello studio TODAY il fallimento della terapia è stato definito come un "livello persistentemente elevato di HbA1c ($\geq 8\%$) per un periodo di 6 mesi o di persistente scompenso metabolico". Quest'ultima è stata ulteriormente definita come "impossibilità di svezzare il partecipante dall'insulina dopo 3 mesi dall'inizio della terapia insulinica avvenuto per scompenso o il verificarsi di un secondo episodio di scompenso entro 3 mesi dalla sospensione di insulina".

Nell'arco di un follow-up medio di 4 anni, i tassi di fallimento della terapia sono stati rispettivamente del 52, 47 e 39%, rispettivamente.

Per valutare i fattori che possono predire il fallimento del trattamento, Copeland e colleghi hanno valutato 172 pazienti che hanno mantenuto il controllo della glicemia per 48 mesi e li hanno confrontati con 305 pazienti che non riuscivano a mantenere il controllo in quel periodo.

Al basale, è stato visto che gli uomini di colore ed i pazienti con stati depressivi pregressi, avevano una maggiore probabilità di fallire la terapia ($p = 0.03$ e $p = 0.02$, rispettivamente) ed i livelli di HbA1c e la sensibilità all'insulina erano predittori significativi del fallimento del trattamento ($p < 0.0001$ per entrambi).

Ma nell'analisi multivariata, solo i livelli di HbA1c e la secrezione di insulina sono risultati predittori significativi di fallimento del trattamento.

I ricercatori hanno anche scoperto che il tasso di aumento della A1c è stato l'unico fattore longitudinale associato al fallimento della cura.

In una sottoanalisi dei dati dello studio TODAY, Neil White, MD (Washington University, St. Louis, USA) e colleghi hanno trovato che i bambini con diabete di tipo 2 hanno avuto i primi segni di malattie cardiovascolari e renali. Poco più di un terzo (34%) soffriva di ipertensione, e dal 10 al 30% aveva dislipidemia. Hanno anche scoperto che il 17% dei bambini ha avuto la microalbuminuria, un marker precoce di malattia renale, e il 14% aveva una retinopatia.

In termini di rischi cardiovascolari, White e colleghi hanno scoperto che, mentre non c'erano differenze tra i gruppi in termini di diametro atriale sinistro o di massa ventricolare sinistra all'ecocardiografia, una percentuale molto alta di questi erano al di sopra della media di normalità.

"Questi bambini hanno un cuore ingrossato e questo è indicativo di rischio futuro di malattie cardiovascolari".

Phil Zeitler, MD, PhD (University of Colorado, USA) che era un co-autore dello studio TODAY originale, ha detto durante un intervento all'ADA, che il diabete di tipo 2 nei giovani sembra essere una malattia che progredisce più rapidamente che negli adulti.

"Ci possono essere due gruppi: ragazzi che non rispondono rapidamente al trattamento e quelli che hanno una buona risposta alla terapia", ha detto Zeitler. "È estremamente importante distinguere questi ragazzi nelle prime fasi del decorso della malattia in modo da sapere cosa aspettarsi."

Lo studio TODAY è stato supportato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Copeland K, et al. Determinants of durable glycemic control in the TODAY trial. ADA 2012.
2. White NH, et al. Burden of comorbidities in youth in the TODAY trial. ADA 2012.

Il controllo glicemico riduce i rischi CV

Uno studio svedese osservazionale ha evidenziato che i pazienti diabetici che hanno risposto al trattamento ipoglicemizzante migliorano anche il loro rischio di eventi avversi cardiovascolari.

Secondo Katarina Eeg-Olofsson, MD (Università di Gothenburg, Sweden) e colleghi coloro che hanno ridotto i loro livelli di emoglobina A1c di quasi un punto percentuale - da una media da 7,8 a 7% - hanno avuto una significativa diminuzione del 45% del rischio di morte cardiovascolare (HR 0,55, IC 95% 0,49 a 0,63, $p < 0,001$).

Il rischio assoluto di morte da causa cardiovascolare era di 9,9 eventi per 1000 anni-persone nei pazienti con HbA1c in diminuzione e di 17,8 eventi per 1000 anni persona e in quelli con HbA1c stabile o in aumento.

I risultati sopra riportati sono stati aggiustati per le covariate quali l'età, durata del diabete, sesso, pressione arteriosa e suo trattamento, lo stato dei lipidi e la terapia ipolipemizzante, HbA1c, albuminuria e BMI, così come le variazioni in quei fattori di rischio e nei trattamenti nel tempo.

Gli autori hanno analizzato i dati del Registro nazionale svedese Diabete e identificato 18.035 pazienti con HbA1c al basale tra il 7 e il 8,9% con un'età di 30-75 e un indice di massa corporea superiore a 18 kg/m², e creatinina sierica $\leq 1,7$ mg/dl.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con storia di malattia cardiovascolare, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale. La durata media del diabete era tra gli 8 ei 10 anni e il follow-up mediano è stato più di 5 anni.

I pazienti sono stati quasi equamente divisi in quelli il cui HbA1c è diminuita del 0,1% o più (in media al basale HbA1c 7,8 e finale 7,0%) e quelli la cui il valore base è rimasto stabile o è aumentato (basale media di HbA1c 7,7 e finale 8,3%).

Oltre alla riduzione della mortalità totale, i ricercatori hanno scoperto che il controllo glicemico migliore è risultato significativamente associato con una riduzione del rischio di eventi fatali e non fatali coronarici del 39% (HR 0,61, IC 95% 0,54-0,69) e eventi fatali e non fatali cardiovascolari del 37% (HR 0,63, IC 95% 0,57-0,70). I decrementi sono stati entrambi significativi con $p < 0,001$.

Secondo i ricercatori, il rischio assoluto di un primo evento fatale o non fatale causato da malattia coronarica era 10,3 per 1000 persone-anno per coloro che avevano un controllo glicemico migliore rispetto a 17,9 per 1000 persone-anno per coloro che non aveva migliorato il controllo.

Eeg-Olofsson ha osservato che questi pazienti stavano ricevendo terapia di routine per il diabete di tipo 2, il che dimostra che porre come obiettivo la HbA1c al 7% (il target dal trattamento) può contribuire a ridurre l'elevato rischio di eventi cardiovascolari in genere osservati nei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Eeg-Olofsson K, et al. HbA_{1c} reduction and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish NDR. ADA 2012; Abs415-P.

Il bypass gastrico nell'obesità lieve aiuta la cura del diabete

Il bypass gastrico può essere un trattamento efficace per il diabete di tipo 2 in pazienti che sono solo lievemente obesi.

David Cummings, MD (University of Washington a Seattle, USA) e colleghi hanno riportato online sul Diabetes Care e durante una sessione nel corso dell'ADA, che la stragrande maggioranza dei pazienti (l'88%) ha avuto una regressione del diabete, portando l'emoglobina glicata (HbA1c) al 6,5%, anche dopo aver interrotto l'assunzione dei farmaci antidiabetici.

Un ulteriore 11% ha raggiunto un HbA1c inferiore al 7%, diminuendo l'uso di farmaci diabetici orali e diminuzione dell'insulina.

Il bypass gastrico "è un metodo con procedure efficaci per migliorare il diabete di tipo 2 e le comorbidità associate", inoltre questi risultati, giustificano ulteriori studi per chiarire se il bypass "deve essere ampliato e può essere considerato un intervento chirurgico 'metabolico' piuttosto che 'bariatrico'".

I pazienti gravemente obesi spesso guariscono dal diabete di tipo 2 quando effettuano l'operazione di bypass gastrico. Una dichiarazione di consenso del NIH/(National Institute of Health), tuttavia, limita l'uso della chirurgia bariatrica in pazienti con indice di massa corporea (BMI) di almeno 35 kg/m² in aggiunta alla presenza di comorbidità.

Ma i pazienti con un BMI tra 30 e 35 kg/m² costituiscono la maggior parte dei pazienti obesi e molti hanno il diabete. Così, i ricercatori si sono chiesti se il bypass gastrico tipo Roux-en-Y dovesse essere proposto a questa popolazione per il trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati valutati 66 pazienti con un BMI tra 30 e 35 kg/m², che avevano tutti un diabete con una durata media di malattia di 12,5 anni e un valore di HbA1c del 9,7%, nonostante l'insulina e i farmaci antidiabetici orali.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di bypass gastrico tipo Roux-en-Y e sono stati seguiti per una media di 5 anni.

I principali risultati includevano la sicurezza e la percentuale di pazienti che hanno avuto una regressione della loro malattia, come misurato dal raggiungimento di un HbA1c inferiore al 6,5% senza l'uso di farmaci.

Cummings e colleghi hanno trovato che l'88% dei pazienti hanno avuto una recessione del loro diabete, di un ulteriore 11% con un miglioramento della glicemia, raggiungendo un valore di HbA1c inferiore al 7% con un uso ridotto di farmaci antidiabetici orali e di insulina.

Nel complesso, la maggior parte dei cambiamenti sono avvenuti nei primi 6 mesi, con l'HbA1c media passata dal 9,7% al 5,9% ($p < 0,001$) anche se la maggior parte dei pazienti ha smesso di usare farmaci antidiabetici.

Le medie di glucosio plasmatico a digiuno sono diminuite, da 156 mg / dl a 97 mg / dl ($p < 0,001$).

Anche i pazienti hanno generalmente avuto importanti riduzioni della circonferenza addominale e del peso corporeo totale ($p < 0,001$).

Tuttavia, la perdita di peso non è sempre correlata con dei miglioramenti glicemici, che sono "coerenti con i meccanismi antidiabetici del bypass gastrico ed indipendenti dal peso".

Cummings ha detto che non vi era "alcun accenno di correlazione in " tra i cambiamenti del peso corporeo e i cambiamenti della glicemia.

"Il diabete sparisce molto prima della perdita di peso", ha detto Cummings. "Ci devono essere altri meccanismi indipendenti che contribuiscono a questo".

I pazienti presentavano anche significativi miglioramenti nei marker di rischio cardiovascolare, con risoluzione di ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, rispettivamente nel 58, 64 e 58%.

A 10 anni il rischio di malattie cardiovascolari ha avuto anche un forte calo:

- 71% di rischio inferiore di malattia coronarica ($p = 0,001$)
- 84% di rischio inferiore di malattia coronarica fatale ($p = 0,001$)
- rischio del 50% più basso di ictus ($p = 0,01$)
- rischio il 57% più basso di ictus fatale ($p = 0,009$)

Cummings e colleghi hanno detto che il tasso di regressione del diabete in questo processo è paragonabile a quello osservato negli studi della chirurgia bariatrica in pazienti convenzionali, con un BMI di 35 kg/m² o superiore.

Essi osservano, tuttavia, che per confermare i dati sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati prima di consigliare il bypass gastrico per trattare il diabete in questa popolazione.

Eppure, Cummings ha detto che “molti di noi in questo campo credono che le linee guida NIH sulla chirurgia bariatrica debbano essere riviste”.

Lo studio è stato supportato dal Municipal Health Authority of Marcia Maria Braidó Hospital in Sao Paolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen RV, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012.

Trattare il prediabete riduce i rischi

Uno studio di follow-up dei dati del Diabetes Prevention Program (DPP), ha dimostrato che raggiungere un normale controllo del glucosio, crea minor rischio di progressione del diabete in pazienti pre-diabetici.

I pazienti che avevano raggiunto un controllo normale del glucosio in ogni valutazione annuale eseguita nel DPP avevano una probabilità tre volte maggiore di raggiungere una normale regolazione del glucosio al follow-up, rispetto ai pazienti che erano rimasti in stato pre-diabetico.

Leigh Perreault, MD (University of Colorado, Aurora, Co, USA) e colleghi hanno riportato i risultati secondo cui i pazienti che sono rimasti pre-diabetici dopo un intenso intervento sullo stile di vita avevano un rischio significativamente più elevato di progressione verso il diabete e una possibilità significativamente inferiore di raggiungere la normale regolazione del glucosio al follow up rispetto ai pazienti che avevano avuto un miglioramento del controllo glicemico.

“Concludiamo quindi, dicendo che il pre-diabete è uno stato ad alto rischio per il diabete, soprattutto nei pazienti che rimangono così nonostante l'intervento intensivo sul loro stile di vita”, cita un articolo di Perreault e colleghi, pubblicato contemporaneamente online su *'The Lancet'*.

“Il ritorno ad un normale controllo del glucosio anche se transitorio, è associato ad un rischio significativamente ridotto di diabete in futuro, indipendentemente dal gruppo di trattamento precedente”.

Perreault e colleghi hanno cercato di determinare se la regressione a normoglicemia prediceva un ridotto rischio di incidenti e malattie metaboliche e o semplicemente rifletteva le fluttuazioni glicemiche nel tempo.

Le loro analisi hanno incluso 1990 partecipanti al DPP che hanno continuato il follow-up nel DPP Outcomes Study (DPPOS). La popolazione dello studio comprendeva 736 pazienti inizialmente randomizzati sull'intervento intensivo sullo stile di vita, 647 randomizzati a metformina, e 607 al placebo. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti che progredivano a diabete durante il DPPOS.

I pazienti che hanno avuto una diagnosi confermata di diabete durante il DPP sono stati esclusi dall'analisi.

La popolazione dello studio ha avuto 894 pazienti che hanno raggiunto la normale regolazione del glucosio almeno una volta durante DPP. I pazienti avevano un rischio inferiore del 56% di progressione verso il diabete, rispetto ai pazienti rimasti persistentemente prediabetici ($p < 0,0001$).

Tre fattori hanno associazioni significative con il raggiungimento di valori normali di glicemia normale durante i DPPOS:

- glicemia normale durante il DPP (OR 3,18, IC 95% 2,71-3,72, $p < 0,0001$)
- Aumento della funzione beta-cellulare (OR 1,28, IC 95% 1,18-1,39, $< 0,0001$ p)
- La sensibilità all'insulina (OR 1,16, IC 95% 1,08-1,25, $p < 0,0001$).

Tra i partecipanti al DPP che sono rimasti persistentemente prediabetici, quelli assegnati ad un intervento intensivo sullo stile di vita avevano un rischio maggiore del 31% di progressione verso il diabete (HR 1,31, IC 95% 1,03-1,8, $p = 0,0304$)

e una minor probabilità del 41% di raggiungere la normale regolazione del glucosio durante il DPPOS (HR 0,59, IC 95% 0,42-0,82, $p = 0,0014$) rispetto ai partecipanti randomizzati a placebo.

Il Diabetes Prevention Program Outcomes Study è stato sostenuto da: National Institutes of Health, Department of Veterans Affairs, Centers for Disease Control and Prevention, e dall'American Diabetes Association. Bristol-Myers Squibb e Parke-Davis hanno contribuito con supporto economico e materiali durante il Diabetes Prevention Program. Lipha e LifeScan hanno donato farmaci e materiali durante lo svolgimento dei programmi.

BIBLIOGRAFIA

1. Perreault L, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60525-X [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60525-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60525-X/abstract).
2. Yakubovich N, et al. Is regression to normoglycaemia clinically important? *Lancet* 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60828-9 [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60828-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60828-9/fulltext).

Incremento dei casi di diabete tra i giovani

I ricercatori hanno rilevato che nel 21 ° secolo la prevalenza di diabete di tipo 1 e di tipo 2 è molto aumentata tra gli adolescenti statunitensi.

Dana Dabelea, MD, PhD (University of Colorado, Denver, USA), nel corso di un intervento, ha detto che tra il 2001 e il 2009, il diabete di tipo 1 è aumentato del 23% e il tipo 2 del 21%.

Mentre i tassi crescenti di diabete di tipo 2 vanno di pari passo con un'epidemia di obesità, le ragioni dell'aumento dei tassi di tipo 1, sono meno chiare.

I dati dei due studi condotti dal gruppo di Dabelea, provenienti dalla ricerca di Diabetes Youth, riguardano i ragazzi e gli adolescenti al di sotto dei 20 anni, in Ohio, Colorado, Washington e Carolina del Sud tra il 2001 e il 2009.

Complessivamente, circa 189.000 giovani avevano il diabete nel 2009: 168.000 di tipo 1 e 19.000 di tipo 2.

La prevalenza su 1000 casi è stata di 1,55 (IC 95% 1,5-1,6) nel 2001 e 2,04 (IC 95% 1,99-2,1) nel 2009. Dopo un aggiustamento per completezza di accertamenti, la prevalenza su 1000 casi è stata di 1,67 (IC 95% 1,62-1,72) nel 2001 e 2,06 (IC 95% 2,01-2,12) nel 2009.

Dabelea ha detto che c'è stato un aumento per la maggior parte dei gruppi etnici, con l'eccezione dei nativi americani, per i quali i numeri complessivi sono stati in genere di piccole dimensioni.

In una sottoanalisi fatta soltanto in un gruppo di caucasici, i ricercatori hanno scoperto che l'aumento annuale del diabete di tipo 1 era pari al 2,6%.

Dabelea ha detto che non è chiaro perché il diabete di tipo 1 è in aumento, ma ha proposto un "ipotesi igienista", che suppone che i bambini piccoli siano meno esposti ai batteri e ai virus che sono importanti per lo sviluppo del sistema immunitario.

Ci possono essere anche alcuni fattori ambientali che portano i bambini a crescere più rapidamente e ad aumentare di peso in età precoce, cosa che potrebbe comportare un carico per il pancreas, con un sovraccarico delle cellule beta, che favorisce l'attacco autoimmune.

I ricercatori hanno scoperto invece che per il tipo 2, la prevalenza è cresciuta del 21% tra il 2001 e il 2009, dal 2,9 su 10.000 casi a 3,6 sempre su 10.000 casi. ($p = 0,007$).

Gli aumenti sono stati osservati sia nei maschi che nelle femmine, oltre i 10 anni. Dabelea ha osservato che il diabete di tipo 2 è "ancora eccezionalmente raro" nei bambini di età inferiore.

La più alta prevalenza della malattia si è verificata tra i nativi americani e fra gli afroamericani, ma il tasso è rimasto invariato nel tempo.

Invece, il maggior aumento si è verificato tra i bianchi e gli ispanici. "Il diabete di tipo 2 pediatrico si sta stabilizzando nei pazienti ad alto rischio, ma è ancora in incremento in altri gruppi etnici".

I ricercatori hanno anche evidenziato diverse complicanze precoci in queste popolazioni, a carico del sistema nervoso, i reni, e i rischi cardiovascolari.

Quasi il 12% dei bambini diabetici di tipo 1 e il 26% di quelli con tipo 2, ha mostrato segni di neuropatia, che potrebbero comportare un alto rischio di amputazioni degli arti inferiori in futuro.

I bambini con malattia di tipo 2 hanno anche maggiori probabilità di avere albuminuria rispetto a quelli con malattia di tipo 1, mettendoli a rischio di malattie renali più in avanti con gli anni; entrambi i gruppi avevano marcatori precoci di neuropatia autonoma cardiovascolare, che indica un rischio di future malattie cardiovascolari.

I ricercatori hanno anche scoperto che tutti i bambini diabetici che avevano uno stile di vita più sedentario - in particolare, quelli che guardavano la TV per almeno tre ore al giorno - hanno avuto un tasso significativamente più elevato di emoglobina glicata (HbA1c) di trigliceridi, rispetto a quelli che l'hanno guardato meno.

Lo studio SEARCH è stato supportato dal NIH e dal CDC.

BIBLIOGRAFIA

1. Mayer-Davis E, et al. Increase in prevalence of type 1 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth Study: 2001-2009" ADA 2012; Abs 1248-P.
2. Dabelea D, et al. Is prevalence of type 2 diabetes increasing in youth? The SEARCH for diabetes in Youth Study. ADA 2012; Abs 228-OR.

L'olio di pesce non è in grado di ridurre il rischio di eventi CV anche se riduce i lipidi nei diabetici

I diabetici con dislipidemia mista, che erano trattati con statine migliorato i loro profili lipidici, senza peggiorare il controllo glicemico, con un nuovo omega-3.

Eliot Brinton, MD (Utah Fondazione per la Ricerca Biomedica a Salt Lake City, USA) e colleghi hanno riferito che in un sottogruppo dello studio ANCHOR, il farmaco AMR101 a 4 g / die ha ridotto significativamente i trigliceridi da una media di 23 mg / dl, senza aumentare il colesterolo LDL (LDL-C) nella popolazione di tutti i pazienti con diabete.

L'AMR101 è acido puro eicosapentaenoico (EPA) al 96%.

Brinton ha riferito che il farmaco ha anche significativamente ridotto la maggior parte dei parametri lipidici e delle lipoproteine compresi i trigliceridi, colesterolo non-HDL (HDL-C), C-LDL, lipoproteine associate alla fosfolipasi A2, apolipoproteina B, colesterolo totale.

Al base line il C-LDL era 81 mg / dl e la riduzione media a 12 settimane di follow-up era di 6,3 mm / dL per coloro che avevano assunto 4g/day. Nello studio MARINE, l'AMR101 è stato testato in 239 pazienti con trigliceridi superiori a 500 mg / dl, con o senza statine. Amarin Pharma, produttrice del farmaco, ha presentato una domanda alla FDA per l'approvazione, sulla base dei risultati MARINE. L'FDA ha richiesto uno studio di out come, che ha portato all'avvio dello studio RIDURRE-IT.

Gli investigatori stanno attualmente arruolando pazienti nel RIDURRE-IT, che sta valutando l'effetto di AMR101 sulla prevenzione di un primo evento cardiovascolare maggiore.

Lo studio JELIS (Giappone EPA Lipid Intervention Study), che ha valutato un farmaco simile, ha trovato una riduzione del 19% rispetto a tutte le cause di mortalità a 5 anni, Brinton

detto, aggiungendo che le dosi nello studio RIDURRE-IT saranno più del doppio che nello studio JELIS.

Lo studio randomizzato ORIGIN ha evidenziato che gli acidi grassi Omega-3 non riducono il tasso di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio con prediabete o diabete seguiti per sei anni.

Jackie Bosch, MSc (McMaster University e Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada) e colleghi hanno riportato che si sono verificati rispettivamente tra 9,1 e 9,3% di eventi cardiovascolari tra i soggetti randomizzati a Omega 3 o placebo.

La supplementazione con acidi grassi, inoltre, non ha avuto un impatto significativo sui principali eventi vascolari (16,5 vs 16,3%) o per tutte le cause di morte (15,1 vs 15,4.) Lo studio è stato pubblicato contemporaneamente anche sul New England Journal of Medicine.

Le curve di Kaplan-Meier erano praticamente sovrapponibili nei due rami per:

- La morte da cause cardiovascolari (HR 0,98, IC 95% 0,87-1,10, p = 0,72)
- Composito di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare (HR 1,01, IC 95% 0,93-1,10, p = 0,81)
- Per tutte le cause di morte (HR 0,98, IC 95% 0,89-1,07, p = 0,63)
- La morte da aritmia (HR 1,10, IC 95% 0,93-1,30, p = 0,26).

Altri eventi sui quali l'assunzione di acidi grassi omega 3 non hanno fatto la differenza sono stati IM fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione, amputazione degli arti o dita, e di ospedalizzazione per qualsiasi causa cardiovascolare.

Bosch ha detto durante una conferenza stampa che c'era una differenza minima di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, o colesterolo dei partecipanti ad eccezione di una significativa diminuzione di 23,5 mg / dl dei trigliceridi nel gruppo che assumeva gli integratori di olio di pesce.

Lo studio ORIGIN ha valutato l'influenza degli omega-3 sul rischio cardiovascolare, il braccio di trattamento ha avuto 1 g / die di omega-3 (Omacor), che era una combinazione di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Il placebo è stato di 1 g / die di olio d'oliva. Alla conclusione dello studio, i ricercatori hanno dato i risultati sul 99% dei partecipanti.

La compliance al farmaco in studio è stata elevata, con 96, 92 e 88% di assunzione del farmaco a 1 anno, 4 anni, e alla fine del processo, rispettivamente.

Disturbi addominali e sintomi gastrointestinali sono state la cause più comuni di sospensione nei due bracci.

I ricercatori hanno notato che a differenza di altri studi precedentemente pubblicati, che hanno trovato un beneficio cardiovascolare dalla supplementazione di olio di pesce, i pazienti nello studio ORIGIN stavano assumendo farmaci più cardioprotettivi, che potrebbero aver compromesso il potere statistico per rilevare un effetto.

I ricercatori hanno anche suggerito che il 1 g / die dose di acidi grassi avrebbe potuto essere una dose troppo bassa, anche se questa dose era stata precedentemente associata ad una riduzione di esiti cardiovascolari.

Lo studio è stato supportato da Amarin.

BIBLIOGRAFIA

1. Brinton E, et al. Effects of AMR101 on Lipid and Inflammatory Parameters in Patients with Diabetes Mellitus-2 and Residual Elevated Triglycerides (200-500 mg/dL) on Statin Therapy at LDL-C Goal: The ANCHOR Study. ADA 2012; Abs 629-P.
- Lo studio è stato supportato da Sanofi-Aventis e da Pronova BioPharma Norge.*

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch J, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia: The ORIGIN trial investigators. N Engl J Med 2012; DOI:10.1056/NEJ-Moa1203859.

Newsletter n. 5

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Comitato Editoriale

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

CONTATTI

Segreteria

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

Indirizzi e-mail

Segreteria

segreteria@aemmedi.it

Amministrazione

amministrazione@aemmedi.it

ECM

ecm@aemmedi.it

Eventi

eventi@aemmedi.it

Orari degli uffici di Segreteria

Dal lunedì al venerdì, ore
9.00-13.30 e 14.00-17.30

Caro Socio,

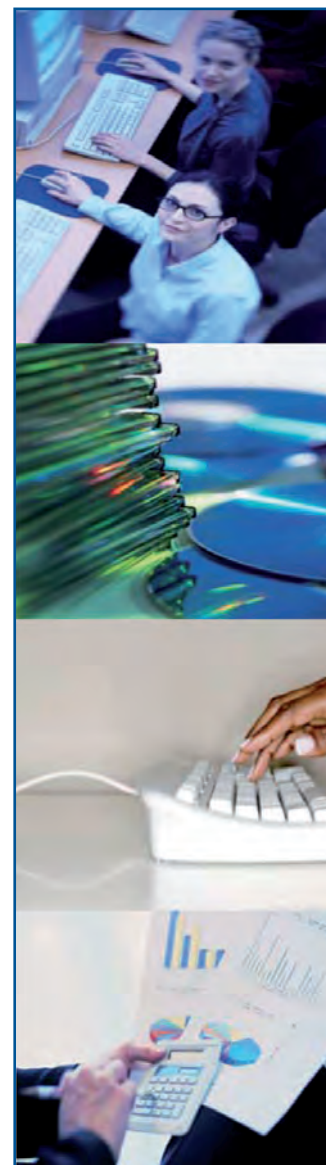
AMD è lieta di annunciare l'imminente pubblicazione della nuova edizione degli Annali, che verranno prodotti e distribuiti entro la fine dell'anno 2012.

Anche quest'anno, la realizzazione del volume è stata resa possibile grazie al supporto non condizionante di LifeScan per l'elaborazione statistica condotta come sempre dal Consorzio Mario Negri Sud.

Nella precedente edizione della newsletter abbiamo sottolineato il grande successo della nuova raccolta dati, cui hanno aderito oltre 300 centri. Il nuovo database AMD contiene i dati di oltre 3 milioni di pazienti con DM1 e DM2 visti nel corso di 8 anni, dal 2004 al 2011.

I nuovi Annali hanno l'obiettivo di mostrare come si è evoluta, anche grazie agli Annali AMD, la qualità dell'assistenza diabetologica in Italia in questo arco di tempo. A tale scopo sono stati indagati come di consueto un ampio set di indicatori di processo, esito intermedio favorevole e sfavorevole ed utilizzo di farmaci.

La novità rispetto al passato è che la lista degli indicatori si è ampliata rispetto agli anni precedenti, grazie al miglioramento della bontà del dato che ha permesso di rendere calcolabili indicatori prima previsti dal File Dati AMD ma di fatto poco disponibili in passato (es. % di soggetti monitorati per retinopatia), oppure grazie all'allargamento delle misure relative agli outcome e all'intensità/appropriatezza dell'utilizzo dei farmaci. La lista completa degli indicatori valutati è in tabella 1.



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

Tabella 1. Annali 2012: come si è evoluta la qualità di cura del DM1 e del DM2 dal 2004 al 2011? Indicatori utilizzati per l'indagine.

Indicatori di processo	- HbA1c - Profilo lipidico - Pressione arteriosa - Funzionalità renale - Esame del piede - Esame del fundus oculi
Indicatori di outcome intermedio	- % di pazienti con valori di HbA1c $\leq 7.0\%$ e $> 8.0\%$ - % di pazienti con valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl e ≥ 130 mg/dl - % di pazienti con valori pressori $< 130/80$ mmHg e $\geq 140/90$ mmHg - % di pazienti con valori di BMI < 27 Kg/m² e ≥ 30 Kg/m² - % di pazienti con micro/macroalbuminuria - % di pazienti con GFR < 60 ml/min - Valori medi di HbA1c, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, HDL e LDL e trigliceridi - % di pazienti fumatori
Indicatori di utilizzo dei farmaci	- % di pazienti trattati con le diverse classi di farmaci: • <i>Antidiabetici</i>: Metformina, sulfaniluree, glitazonici, glinidi, inibitori del DPP-IV, analoghi del GLP-1, acarbose, insulina basale, insulina rapida, insulina intermedia e insulina pre-miscelata. • <i>Ipolipemizzanti</i>: Statine, fibrati, omega-3 ed ezetimibe. • <i>Antiipertensivi</i>: ACE-Inibitori, sartani, diuretici, beta-bloc-canti e calcio-antagonisti.
Indicatori di intensità/appropriatezza dei farmaci	- % di pazienti trattati con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali - % di pazienti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c $> 9\%$ - % di pazienti con valori di HbA1c $> 9\%$ nonostante il trattamento con insulina - % di pazienti trattati con ipolipemizzanti - % di pazienti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di LDL ≥ 130 mg/dl - % di pazienti con valori di LDL ≥ 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti - % di pazienti trattati con antiipertensivi - % di pazienti trattati con ≥ 2 agenti antiipertensivi - % di pazienti non trattati con antiipertensivi nonostante valori pressori $\geq 140/90$ mmHg - % di pazienti con valori pressori $\geq 140/90$ mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi - % di pazienti non trattati con ACE-inibitori e/o Sartani nonostante la presenza di micro/macroalbuminuria
Indicatori di qualità di cura complessiva	- Score Q medio - Score Q < 15 - Score Q > 25

I cambiamenti negli indicatori nell'arco di 8 anni verranno riportati sia sottoforma di variazioni assolute che di variazioni relative. Anche in questa edizione, ver-

rà dato grande risalto alla rappresentazione grafica dei risultati, per facilitare la lettura e l'interpretazione del report.

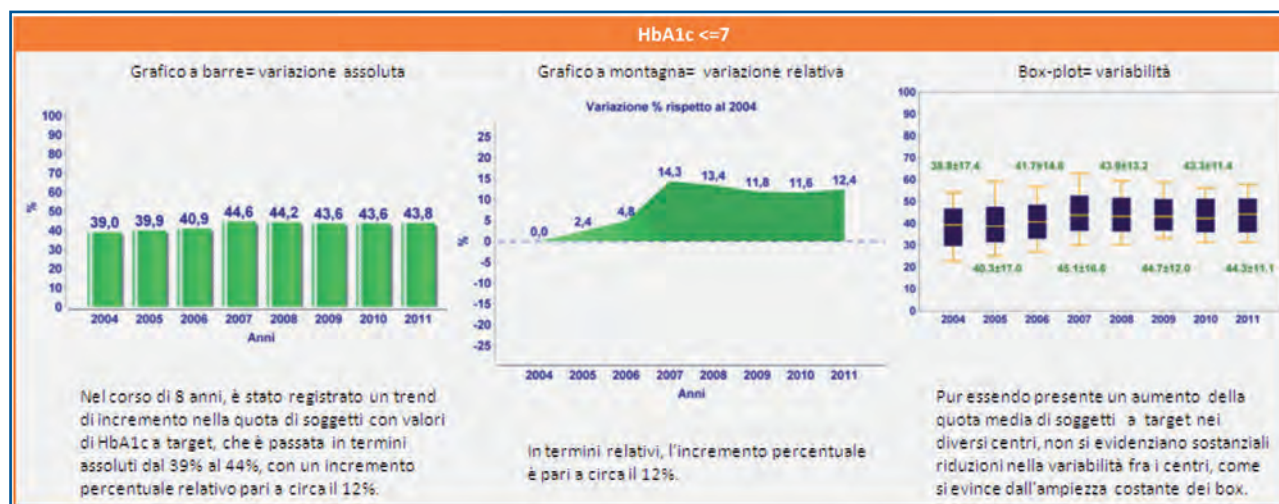


Figura 1. Esempio di lettura degli indicatori sulla nuova edizione degli Annali AMD.

Le variazioni assolute e relative verranno rispettivamente mostrate come grafici a barre e grafici a montagna (figura 1).

Inoltre, come di consueto, verrà dato ampio spazio alla valutazione della variabilità, attraverso i box-plot, vista l'importanza di omogeneizzare la cura erogata dai diversi centri sulla base delle principali raccomandazioni cliniche esistenti (figura 1).

Ma gli Annali 2012 hanno anche un altro scopo fondamentale: fornire chiaramente i parametri di riferimento per il miglioramento della propria pratica clinica, ovvero i risultati ottenuti dal campione totale dei centri partecipanti e soprattutto quelli ottenuti dai centri "best performers" per impostare a livello locale un percorso di benchmarking.

A tale fine, sono stati prodotti degli starplot di processo e di outcome intermedio relativi all'anno 2011 (figura 2) che riportano la performance media ottenuta dal campione totale di centri analizzati (area verde) e quella registrata dai centri best performers (poligono tratteggiato).

L'attività di benchmarking potrà essere attivata dal singolo centro grazie al confronto diretto delle percentuali riportate negli starplot e quelle ottenute dal report prodotto con il Software Indicatori.

I risultati ottenuti potranno essere discussi con l'intero staff del centro per attuare modifiche organizzative o procedurali atte a migliorare gli indicatori che dal confronto risulteranno più critici.

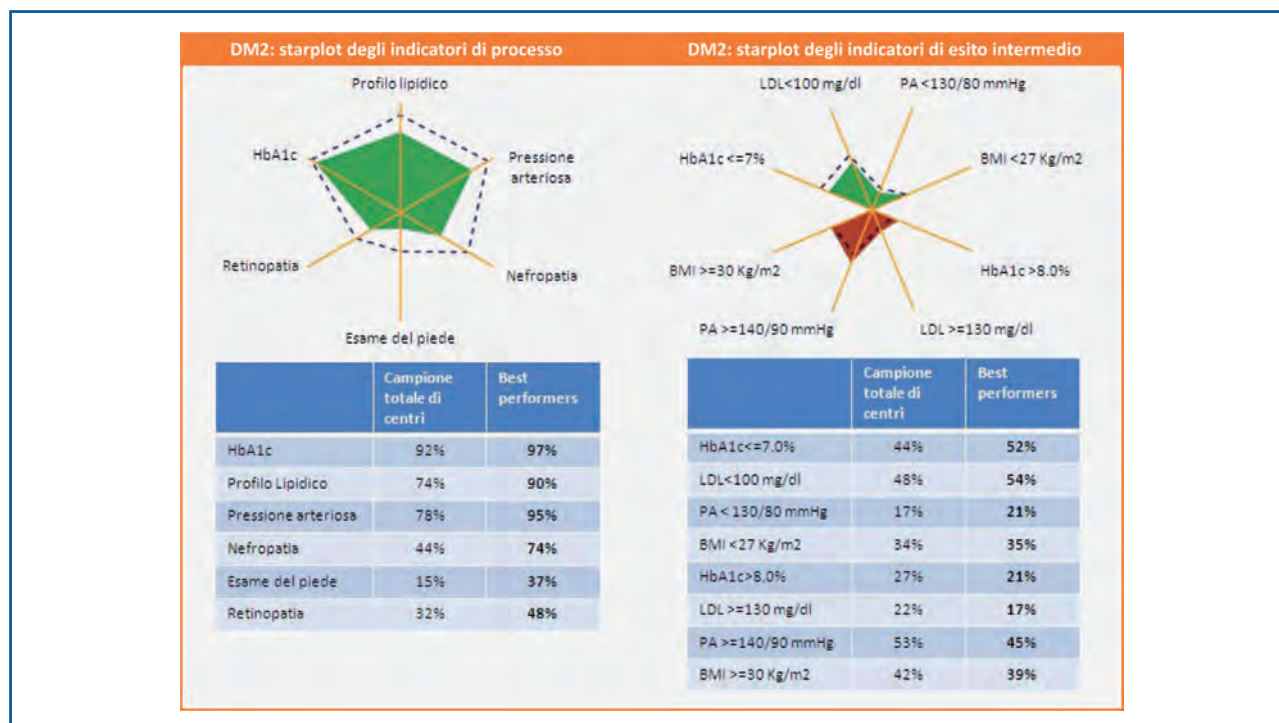


Figura 2. Benchmarking. Quali sono gli obiettivi da raggiungere a livello del singolo centro sui principali indicatori di processo ed esito intermedio.

I progressi evidenziati negli Annali nella qualità di cura erogata su molti degli indicatori esaminati rappresenteranno un importante motivo di soddisfazione per la diabetologia italiana.

Tuttavia, non sarebbe corretto considerare i buoni esiti raggiunti come un traguardo, in quanto permangono significativi punti critici su vari aspetti della cura. Per tale ragione è importante continuare a misurarsi, confrontarsi, migliorarsi.

Gli Annali AMD si confermano uno strumento estremamente valido e potente per continuare questo impor-

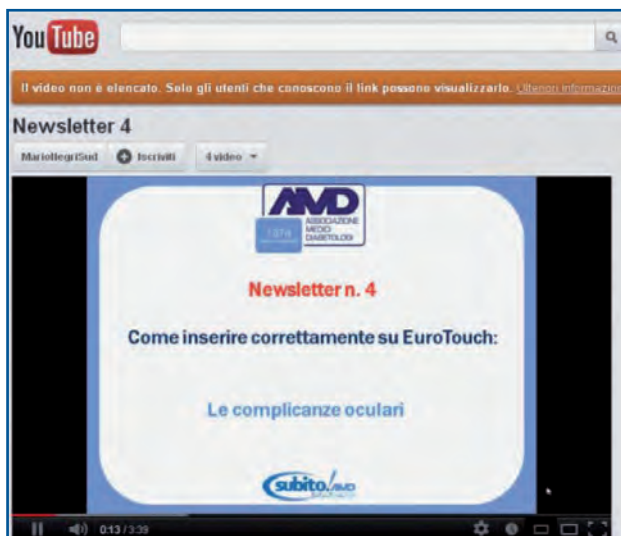
tante percorso di condivisione e crescita iniziato nel 2006. Migliorare progressivamente l'utilizzo della cartella informatizzata, che rappresenta la fonte conoscitiva di base dell'intera iniziativa, è fondamentale, per cui vi invitiamo a continuare a seguire i filmati educativi sulla corretta registrazione dei dati.

Recentemente sono stati prodotti 2 nuovi filmati su come registrare in maniera codificata la complicità.

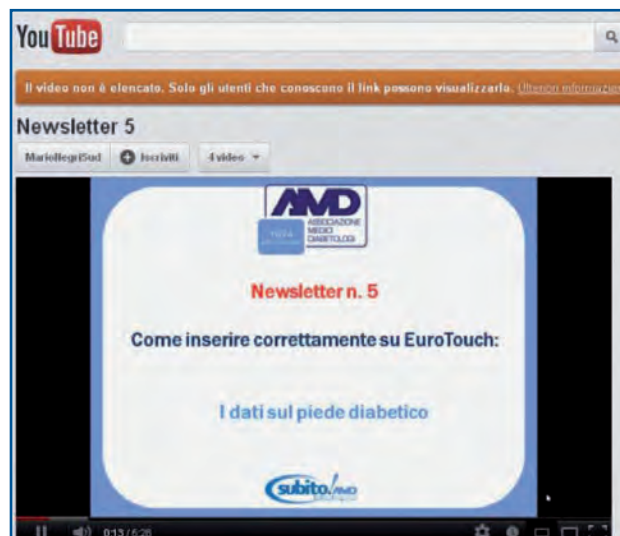
Grazie dell'attenzione e buona lettura degli Annali 2012.

Il Comitato Redazionale ANNALI AMD

4° FILMATO: complicanze oculari



5° FILMATO: i dati sul piede diabetico



I filmati degli Annali AMD prodotti fino ad oggi sono disponibili anche alla pagina:
http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/



PIEMONTE

F. Travaglio, E. Massimetti - Biella
G. Bargerò - Casale Monferrato
G.B. Giorda, L. Maraletti, E. Nada -
Chieri
A. Chiambretti, 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. Beltramello, A. Pianta - Bassano
del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo

FRIULI VENEZIA GIULIA

M.A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi - Arenzano
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante - Genova
A.M. 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. Alfidi - Avezzano

MOLISE

A. Aiello - Campobasso

CAMPANIA

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

PUGLIA

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

**ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI**

Affiliata IDF - International Diabetes Federation

La rete di ricerca



Newsletter n. 17 ottobre 2012

Carissimi ricercatori e amici della ricerca AMD, con questa breve newsletter vi riportiamo alcuni importanti risultati preliminari di nostri studi di cui andiamo molto fieri!!

SUBITO!DE

Siamo pronti a presentare le prime analisi dei dati raccolti di tutte le visite 1.

A questo proposito ci sono stati 2 grossi appuntamenti da segnalare:

- 1) l'audio conferenza del 15/10 durante la quale i risultati sono stati presentati a tutti gli sperimentatori coinvolti
- 2) il Convegno CSR di Napoli dal 18 al 20/10 nel quale le analisi sono state presentate a tutti. In entrambi le occasioni a presentarli è stato il Dr Giovanni Corona che insieme a Carlo Giorda a Domenico Cucinotta a Elisa Nada e allo statistico Piero Guida ha organizzato le prime analisi dello studio.

Dalle prime sommarie analisi possiamo affermare quanto riportato nelle tabelline che seguono:

27 centri coinvolti
499 pazienti
Età media 58.8 anni

66% afferma di avere
un deficit sessuale
33.2% accetta di
partecipare allo
studio

28.4% eiaculazione
precoce
32.7% eiaculazione
ritardata
58% calo
del desiderio

Dalle analisi specifiche risulta esserci una correlazione positiva che si evidenzia nello specifico:

- *presenza di ipogonadismo*: correlata a un punteggio alto nel questionario CES D (sulla depressione)
- *riduzione del desiderio*: correlata alla presenza di un BMI > di 30 Kg/m²
- *presenza di DE moderata/severa*: correlata alla presenza di almeno una complicanza diabetica
- *presenza di eiaculazione precoce*: correlata a un punteggio alto nel questionario CES D (sulla depressione)
- *presenza di eiaculazione ritardata*: correlata a un punteggio alto nel questionario CES d (sulla depressione) e ad un HbA1c > 7.3%

I dati ovviamente verranno discussi. Si potranno avere maggiori e più dettagliate informazioni alla fine del follow up a 18 mesi che è in corso in molti Servizi.

STUDIO START-DIAB

Studio osservazionale sull'appropriata terapia antidiabetica orale nei pazienti diabetici tipo 2 con scompenso metabolico.

Anche per questo studio si possono presentare i primi dati dell'analisi preliminare.

Il 30/10 a Roma si è tenuto l'Investigator's meeting in cui si sono esposti i dati ai centri partecipanti.

Di seguito vi segnaliamo quanto emerso.

VISITA BASALE		
2536 pazienti	Età media: 64.6	BMI medio: 29.8
HbA1c media: 8%	Durata media malattia: 10 anni	
HbA1c no range perché?	64.6% stile di vita scorretto	32.2% probabile secondary failure
Modifica terapia alla visita?	SI 70.7%	NO 29.3%
Come?	69.2% modifica per combinazione farmacologica	
Perché non viene modificata la terapia?	46.8% necessario dare più tempo alla terapia attuale	
	44.7% peggioramento stile di vita	

VISITA FOLLOW UP A 3 MESI		
2386 pazienti		BMI medio: 29.6
HbA1c media: 7.3%		
HbA1c no range perché?	62.1% stile di vita scorretto	27.3% probabile secondary failure
Modifica terapia alla visita?	SI 28%	NO 72%
Come?	53.5% modifica per combinazione farmacologica	46.3% modifica per dosaggio
Perché non viene modificata la terapia?	42.1 % compenso raggiunto	
	40.3% necessario dare più tempo alla terapia attuale	

VISITA FOLLOW UP A 6 MESI		
2279 pazienti		BMI medio: 29.5
HbA1c media: 7.2%		
HbA1c no range perché?	62.6% stile di vita scorretto	32.1% probabile secondary failure
Modifica terapia alla visita?	SI 25.2%	NO 74.8
Come?	51% modifica per combinazione farmacologica	48.7% modifica per dosaggio
Perché non viene modificata la terapia?	57.1% compenso raggiunto	
	25.6% necessario dare più tempo alla terapia attuale	

TEMPO AL QUALE IL COMPENSO È STATO RAGGIUNTO

FOLLOW UP A 3 MESI	33.1%
FOLLOW UP A 6 MESI	20.6%
ANCORA NON COMPENSATI	46.2%

STUDIO HYPOS

Lo studio ormai è avviato e la situazione ad oggi può essere così riassunta:

CENTRI PARTECIPANTI	19
CENTRI CHE HANNO RICEVUTO L'APPROVAZIONE DAL CE	17
CENTRI ATTIVATI (INVIO FILE E ACCESSO CRF)	16
CENTRI CHE STANNO ARRUOLANDO	13
PAZIENTI TOTALI INSERITI	706

Diamoci tutti da fare per raggiungere al più presto l'obiettivo. Vi ricordo che non appena ottenete il parere per l'avvio dal vostro Comitato Etico vi dovete mettere in contatto con il Consorzio Mario Negri Sud per ricevere il materiale e per venire attivati all'utilizzo delle CRF elettroniche

STUDIO SUBITO AUDIT

È stato accettato il lavoro su ACTA DIABETOLOGICA!

Si tratta di un grande successo per il lavoro svolto all'inizio delle fasi del progetto SUBITO! Non appena sarà disponibile vi invieremo il link a riguardo.

Vi riassumiamo che si tratta di uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo su 960 pazienti con diabete tipo 2 con durata della malattia $\leq$ a 12 mesi, visti in 126 Servizi di diabetologia italiani. Sono state raccolte informazioni di base riguardo ai medici operanti nei Servizi e all'organizzazione dei Servizi stessi, unitamente ai dati provenienti dalle cartelle cliniche informatizzate dei pazienti relativi all'arruolamento (prima visita) e a sei mesi (visita di follow up).

Al baseline 699 pazienti non erano a target ($HbA1c \geq 7\%$) a sei mesi nei pazienti che avevano raggiunto un'emoglobina $< 7\%$ (responders) la stessa era scesa di $-3.1 \pm 2.2\%$ punti, mentre nei non responders ($HbA1c \geq 7\%$) la riduzione media era di $-1.8 \pm 1.9\%$. L'intervento ha ridotto significativamente tutti i parametri di controllo metabolici in particolare nei responders. La presenza di un team diabetologico è risultato correlare con la probabilità di normalizzazione dell'HbA1c. Per contro, indicatori di patologia avanzata, come una precedente retinopatia, l'uso di segretagoghi, livelli elevati di HbA1c alla prima visita e il conseguente utilizzo di insulina, sono emersi come fattori di difficoltà nel perseguimento di una rapida normalizzazione metabolica.

In conclusione questi dati suggeriscono che una rapida normalizzazione del controllo metabolico, unitamente a un significativo impatto su BMI, circonferenza vita, lipidi e pressione arteriosa, è realizzabile nel contesto di un Servizio di Diabetologia. Tuttavia per ottenere i migliori risultati, il diabete deve essere individuato il più presto possibile, prima che gli effetti dell'iperglicemia diventino dannosi. I dati raccolti evidenziano inoltre il ruolo cruciale svolto dalle risorse umane e organizzative.

NOSTRI LAVORI ACCETTATI ALL'EASD

Vi segnaliamo di seguito 2 importanti lavori che sono stati accettati come comunicazioni orali all'EASD.

- 1) "Incidence of death, hospitalisation and new left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. Two years follow-up in the DYDA study" (**studio DYDA**)
- 2) "The quality of care provided by italian diabetes clinics to elderly patients with type 2 diabetes" (**annali AMD sull'anziano**)

Come avete potuto vedere le nostre attività sono in continua evoluzione!

Confidiamo in voi per il contributo alla ricerca!

Ricordandovi che siamo a disposizione per ogni dubbio o richiesta alle mail sotto riportate vi ringraziamo e vi auguriamo buon lavoro!

retediricerca@aemmedi.it
elynada@gmail.com

Carlo B. Giorda
Elisa Nada

Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Inerzia terapeutica nel diabete tipo 2: riflessioni sul braccio francese dello studio "panorama"

Therapeutic inertia in type 2 diabetes: insights from the PANORAMA study in France

A cura di



Valeria Manicardi,
Reggio Emilia



Maria Franca Mulas,
Oristano

Premessa

Si definisce inerzia terapeutica un trattamento al di sotto di quello ottimale, ovvero un ritardo nella prescrizione di un intervento terapeutico indicato dalle linee guida per quel paziente, in quello stadio di malattia. Nel diabete tipo 2 il termine inerzia terapeutica viene utilizzato quando un paziente è trattato con antidiabetici orali, mentre, secondo le linee guida, sarebbe indicata la terapia insulinica.

Le osservazioni che scaturiscono dal confronto tra i comportamenti professionali in diversi paesi aiutano da un lato a capire, partendo dalle linee guida, dai target glicemici definiti, dalle opinioni dei medici, perché i pazienti non raggiungono i target del controllo glicemico, dall'altro perché i medici sono riluttanti a intensificare il trattamento e le azioni che vengono intraprese.

Lo studio

Il PANORAMA STUDY ⁽¹⁾ è uno studio multicentrico osservazionale effettuato su 5817 pazienti provenienti da nove diversi paesi europei. Gli endpoint primari erano quello di valutare la qualità di vita (QoL) e la soddisfazione di pazienti affetti da diabete tipo 2 rispetto al trattamento ricevuto.

Sono stati confrontati, inoltre, i livelli di compenso dei pazienti dei nove paesi rispetto a target prestabiliti, indicati nelle linee guida di riferimento.

Lo studio ha interessato pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con terapia dietetica, ipoglicemizzanti

orali o terapia insulinica iniziata almeno due anni prima.

Una volta definiti i target glicemici e di HbA1c, tutti i medici erano invitati a indicare:

- le ragioni della mancata intensificazione del trattamento utilizzando una lista di ragioni, da compilare per ogni singolo loro paziente: *per intensificazione del trattamento si intendeva la prescrizione di altre classi di antidiabetici o l'aumento della dose dei farmaci già in uso;*
- le azioni chiave intraprese se i pazienti non raggiungevano il target glicemico;
- le principali ragioni che ostacolavano l'intensificazione del trattamento.

Vengono qui commentati i risultati della sola coorte francese dello studio PANORAMA sintetizzabili come segue:

- 1) Le percentuali dei pazienti con HbA1c >7.0 e > 6,5% sono rispettivamente del 42,3% e 66,0%.
- 2) Le principali ragioni indicate dai medici per spiegare il mancato raggiungimento dell'obiettivo HbA1c sono illustrate nella tabella 1 (riprodotta in originale).

Tabella 1. Reasons for not reaching HbA1c target from physician's perspective (%)*.

Therapeutic failure of current treatment	26.9
Poor adherence to lifestyle recommendations (diet and physical exercise)	58.0
Poor adherence to medication	13.6
Poor adherence to self-monitoring blood glucose	11.5

* Sum of percentages is >100% as physicians were allowed to enter more than one response for each patient.

- 3) Le azioni chiave intraprese dai medici quando i target glicemici non erano raggiunti:
 - Rinforzo dell'educazione terapeutica (52%)
 - Aumento del dosaggio dei farmaci già in uso (22,6%)
 - Introduzione di altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (10%).
- 4) I motivi che hanno ostacolato l'intensificazione del trattamento sono illustrati nella tabella 2 (riprodotta in originale).
- 5) L'aderenza allo stile di vita andava da 23,9% a 45,2%, quella ai farmaci o all'autocontrollo era buona nel 76,4%, moderata nel 18,9% e scarsa nel 4,7% dei pazienti.

Tabella 2. *Treatment intensification: reasons for physician reluctance to intensify treatment and actions taken.*

Reasons for reluctance of physician to intensify regimen (%)	
Patient reluctance to intensify treatment	16.4
Fear of hypoglycaemic attacks	3.7
Fear of side effects such as gastrointestinal effects and oedema	2.8
Fear of potential interactions between medications	1.2
Fear of weight gain	1.6
Cost	0.1
Actions taken (%)*	
Patient education	52.9
Increasing dose of current antidiabetes treatment	22.6
Add oral antidiabetes agent	10.0
Referral to a diabetologist	9.2
None	7.0
Initiate treatment with insulin	2.6

* Sum of percentages is >100% as physicians were allowed to enter more than one response for each patient.

Commento

I risultati devono essere letti considerando che in Francia è già stato dimostrato con l'ENTRED STUDY⁽²⁾ un basso utilizzo della terapia insulinica e una minore tendenza all'utilizzo di un farmaco iniettabile, con una maggiore attenzione ai programmi di educazione.

Inoltre, i pazienti erano esclusivamente in carico della primary care. Gli autori, tuttavia, affermano che il contributo degli specialisti non avrebbe modificato i risultati, vista una comune condivisione dei protocolli terapeutici e dei comportamenti.

Messaggio chiave. È importante non stigmatizzare ma piuttosto capire le ragioni del medico e del paziente per una mancata osservanza delle linee guida.

Le linee guida possono non essere adeguate per i pazienti più anziani e non avere indicazioni specifiche per attuare una prevenzione del rischio cardiovascolare.

Il lavoro rappresenta un'importante occasione per riflettere quanto oltre i programmi di educazione terapeutica sia fondamentale spostarsi dal concetto semplicistico di un trattamento aggressivo per abbassare la glicemia, ad un trattamento più adatto (terapia personalizzata) al come, dove e quando dell'individuo,

BIBLIOGRAFIA

1. Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Eschwege E, Gonder- Frederick L, Simon D. PANORAMA: A European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction

in patients with type-2 diabetes mellitus-Study design. Prim Care Diabetes 2011;5:231-9.

2. Fagot- Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine: d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidemiol Hebd 2009;42-43:450- 5.



Subito la vaccinazione per l'epatite B alla diagnosi di diabete mellito

Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist

A cura di

Giuseppe Marelli, Desio

Messaggio chiave. Le persone con diabete sono esposte ad un rischio aggiuntivo di trasmissione di malattie infettive legato all'utilizzo di aghi per la somministrazione dell'insulina e degli strumenti per l'auto-monitoraggio glicemico. L'uso di strumenti sicuri come gli aghi da insulina più corti, strumenti pungidito con protezione e in genere di materiali ad alta sicurezza rendono conto di una riduzione di tale rischio.

Tutte le persone con diabete di età compresa tra 19-60 anni devono essere vaccinate contro l'epatite B subito alla diagnosi di diabete.

L'editoriale pubblicato su Diabetes Care nel maggio 2012 da M.Sue Kirkman e William Schaffner dal titolo **"Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist"** affronta il tema della vaccinazione per l'epatite B nei diabetici (1).

La cura del diabete prevede numerosi interventi che riguardano il management della pluri-terapia, il controllo del compenso metabolico, della dislipidemia, della pressione arteriosa, la prevenzione delle complicanze e l'adesione ad un corretto stile di vita.

Nel 2011 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha raccomandato di vaccinare tutti i pazienti diabetici nella fascia d'età compresa tra 19 e 60 anni contro l'epatite B il più presto possibile dalla diagnosi di diabete mentre risulta meno utile per i soggetti sopra i 60 anni se presente un rischio di inadeguata risposta immunitaria.

L'epatite B può causare un'infezione acuta del fegato ed è associata ad un aumento della morbilità e occasionalmente anche a mortalità.

Spesso il diabete non viene riconosciuto come potenziale fattore di rischio per le infezioni mentre l'epatite B è altamente trasmissibile e le particelle infettanti sono stabile per lungo tempo sulle superfici delle lan-

Tabella 2. *Treatment intensification: reasons for physician reluctance to intensify treatment and actions taken.*

Reasons for reluctance of physician to intensify regimen (%)	
Patient reluctance to intensify treatment	16.4
Fear of hypoglycaemic attacks	3.7
Fear of side effects such as gastrointestinal effects and oedema	2.8
Fear of potential interactions between medications	1.2
Fear of weight gain	1.6
Cost	0.1
Actions taken (%)*	
Patient education	52.9
Increasing dose of current antidiabetes treatment	22.6
Add oral antidiabetes agent	10.0
Referral to a diabetologist	9.2
None	7.0
Initiate treatment with insulin	2.6

* Sum of percentages is >100% as physicians were allowed to enter more than one response for each patient.

Commento

I risultati devono essere letti considerando che in Francia è già stato dimostrato con l'ENTRED STUDY⁽²⁾ un basso utilizzo della terapia insulinica e una minore tendenza all'utilizzo di un farmaco iniettabile, con una maggiore attenzione ai programmi di educazione.

Inoltre, i pazienti erano esclusivamente in carico della primary care. Gli autori, tuttavia, affermano che il contributo degli specialisti non avrebbe modificato i risultati, vista una comune condivisione dei protocolli terapeutici e dei comportamenti.

Messaggio chiave. È importante non stigmatizzare ma piuttosto capire le ragioni del medico e del paziente per una mancata osservanza delle linee guida.

Le linee guida possono non essere adeguate per i pazienti più anziani e non avere indicazioni specifiche per attuare una prevenzione del rischio cardiovascolare.

Il lavoro rappresenta un'importante occasione per riflettere quanto oltre i programmi di educazione terapeutica sia fondamentale spostarsi dal concetto semplicistico di un trattamento aggressivo per abbassare la glicemia, ad un trattamento più adatto (terapia personalizzata) al come, dove e quando dell'individuo,

BIBLIOGRAFIA

1. Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Eschwege E, Gonder- Frederick L, Simon D. PANORAMA: A European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction

in patients with type-2 diabetes mellitus-Study design. Prim Care Diabetes 2011;5:231-9.

2. Fagot- Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine: d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidemiol Hebd 2009;42-43:450- 5.



Subito la vaccinazione per l'epatite B alla diagnosi di diabete mellito

Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist

A cura di

Giuseppe Marelli, Desio

Messaggio chiave. Le persone con diabete sono esposte ad un rischio aggiuntivo di trasmissione di malattie infettive legato all'utilizzo di aghi per la somministrazione dell'insulina e degli strumenti per l'auto-monitoraggio glicemico. L'uso di strumenti sicuri come gli aghi da insulina più corti, strumenti pungidito con protezione e in genere di materiali ad alta sicurezza rendono conto di una riduzione di tale rischio.

Tutte le persone con diabete di età compresa tra 19-60 anni devono essere vaccinate contro l'epatite B subito alla diagnosi di diabete.

L'editoriale pubblicato su Diabetes Care nel maggio 2012 da M.Sue Kirkman e William Schaffner dal titolo **"Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist"** affronta il tema della vaccinazione per l'epatite B nei diabetici (1).

La cura del diabete prevede numerosi interventi che riguardano il management della pluri-terapia, il controllo del compenso metabolico, della dislipidemia, della pressione arteriosa, la prevenzione delle complicanze e l'adesione ad un corretto stile di vita.

Nel 2011 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha raccomandato di vaccinare tutti i pazienti diabetici nella fascia d'età compresa tra 19 e 60 anni contro l'epatite B il più presto possibile dalla diagnosi di diabete mentre risulta meno utile per i soggetti sopra i 60 anni se presente un rischio di inadeguata risposta immunitaria.

L'epatite B può causare un'infezione acuta del fegato ed è associata ad un aumento della morbilità e occasionalmente anche a mortalità.

Spesso il diabete non viene riconosciuto come potenziale fattore di rischio per le infezioni mentre l'epatite B è altamente trasmissibile e le particelle infettanti sono stabile per lungo tempo sulle superfici delle lan-

cette e degli strumenti per il controllo domiciliare delle glicemie. Anche le piccole quantità di sangue residue sulle penne per insulina sono sufficienti per la trasmissione del virus.

Dati epidemiologici americani ci dicono che l'epatite acuta è 2 volte più frequente negli adulti con diabete rispetto ai soggetti senza diabete. La presenza di HBeAg dell'epatite B, suggerisce un'infezione corrente o passata ed è più alta del 60% negli adulti con diabete rispetto a quelli senza diabete.

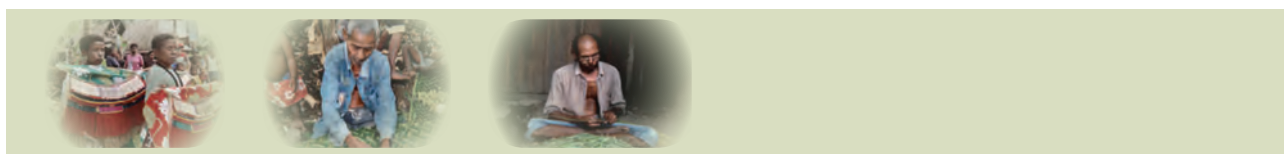
Queste nuove raccomandazioni riguardanti la vaccinazione contro l'epatite B serve a ricordare ai clinici che la persona con diabete presenta un alto rischio di contrarre l'infezione da virus epatitico B.

Pertanto, gli adulti con diabete dovrebbero essere informati sul rischio di contrarre tale infezione e sulla necessità di vaccinarsi..

Il diabetologo e il team diabetologico, oltre a ricercare e ottimizzare il miglior controllo metabolico deve attivarsi per una adeguata attività di prevenzione delle malattie infettive derivanti dalle modalità improprie di utilizzo dei devices per la determinazione della glicemia e per la somministrazione della terapia insulinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirman MS, Shaffner W. Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist. *Diabetes Care* 2012; 35; 941-2.



Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2012;15:285-288



Diabete in ospedale

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

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

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

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

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

Educazione alimentare di gruppo e obesità

Terapia dell'obesità: modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica

27 dicembre 2005 – Il *New England Journal of Medicine* riporta uno studio randomizzato del Dott. Thomas A. Wadden e coll. (Philadelphia, Pennsylvania, USA) sulla terapia dell'obesità.

Come osservano gli autori, molto spesso i farmaci per l'obesità vengono prescritti senza essere associati a modifiche sostan-

ziali dello stile di vita. In questo trial, durato un anno, 224 soggetti adulti obesi sono stati randomizzati tra quattro bracci: trattamento con 15 mg/die di sibutramina da sola (sommministrata nel corso di brevi visite da parte del medico di medicina generale, MMG); soli consigli di modificazione dello stile di vita (in sessioni di gruppo di 30'); terapia di associazione con sibutramina più sessioni di gruppo; sibutramina più consigli sullo stile di vita forniti dal MMG, nel corso di brevi visite. Per tutti i gruppi, il regime dietetico prevedeva l'introduzione di 1200-1500 kcal/die e un livello di attività fisica simile.

A distanza di un anno, i soggetti trattati con la terapia di associazione hanno perso in media 12,1 kg, quelli trattati con sola sibutramina 5,0 kg, quelli trattati con soli consigli 6,7 kg e quelli del gruppo sibutramina + brevi consigli 7,5 kg ($p < 0,001$). Tra i soggetti del primo gruppo, il calo ponderale era maggiore per i soggetti che erano soliti compilare un diario alimentare ($p = 0,04$). Viene ovviamente ribadita l'importanza di prescrivere i farmaci per l'obesità in associazione, e non al posto delle modificazioni dello stile di vita.

N Engl J Med 2005;353(20):2111-2120.

Educazione strutturata di gruppo nella medicina di base: risultati del programma DESMOND

9 giugno 2008 – Sul *British Medical Journal* sono stati recentemente pubblicati i risultati del programma DESMOND (Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed), dedicato all'educazione strutturata di gruppo per pazienti con una diagnosi recente di diabete di tipo 2.

Il sistema sanitario britannico ha da poco introdotto degli incentivi economici per i servizi assistenziali di base, allo scopo di aumentare l'attenzione nei confronti del raggiungimento di uno stretto compenso glicemico e metabolico nei pazienti diabetici; in tale ambito, pur in assenza di evidenze conclusive in proposito (come affermato dall'autorevole ente governativo NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence), è stato raccomandato il ricorso all'educazione strutturata di gruppo nel tentativo di aumentare il coinvolgimento degli assistiti e migliorarne le capacità di autogestione.

Melanie J. Davies (Leicester, UK) e coll. hanno realizzato un programma di educazione terapeutica rivolto ai servizi territoriali di base di Scozia e Inghilterra, per pazienti con una nuova diagnosi di malattia: due caratteristiche che rendono lo studio particolarmente originale. Il programma ha coinvolto 824 adulti (55% di sesso maschi di età media 59,5 anni), randomizzati tra una gestione convenzionale e la partecipazione a sessioni di educazione di gruppo tenute da educatori professionisti.

I risultati del programma sono interlocutori. A distanza di 12 mesi non è stata osservata una differenza significativa dei livelli di emoglobina glicata tra i due gruppi di trattamento ($-0,05\%$; IC 95% da $-0,10\%$ a $0,20\%$), così come di altri parametri metabolici. Si è invece osservato un effetto favorevole dell'educazione di gruppo in termini di riduzione del peso ($-2,98$ versus $-3,54$ kg; $p = 0,027$), cessazione del fumo, aumento dell'attività fisica, grado di comprensione della malattia e di motivazione nell'affrontarla, con una minore incidenza di depressione ($p = 0,032$).

Secondo gli autori, i risultati del programma sarebbero riproducibili e generalizzabili presso altri contesti, mentre i deludenti effetti in termini di outcome metabolici deriverebbero dagli elevati standard assistenziali raggiunti dal sistema sanitario britannico nella popolazione generale dei soggetti diabetici.

BMJ 2008;336(7642):491-495.

Supporto tra pari nella gestione del diabete di tipo 2

6 maggio 2011 – Il diabete di tipo 2 può rappresentare il prototipo ideale di patologia cronica sulla quale valutare l'efficacia del "supporto tra pari", vale a dire un tipo d'intervento (identificato come potenzialmente promettente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) attraverso cui viene fornito sostegno alle persone affette da parte di altre che convivono con la stessa malattia e hanno imparato a gestirla, mettendo a disposizione la propria esperienza e le proprie conoscenze. Un recente articolo pubblicato sul *British Medical Journal*, tuttavia, non è riuscito a dimostrare l'efficacia di questa strategia, valutandola nell'ambito di uno studio randomizzato a cluster e controllato su 395 persone con diabete di tipo 2. Susan M. Smith e coll. (Dublino, Irlanda) hanno condotto il trial nell'ambito di 20 ambulatori di medicina generale. Oltre al trattamento normale per il diabete (gruppo di controllo), i 192 soggetti del gruppo d'intervento hanno assistito a 9 sedute di supporto tra pari durante un periodo di follow-up di 2 anni. I due gruppi presentavano caratteristiche sovrapponibili al basale e l'adesione all'intervento è stata buona (18% di rinunce). I risultati dello studio, al termine del periodo di follow-up, non hanno mostrato differenze significative tra i due trattamenti, per quanto riguarda le misure di outcome considerate: livelli di emoglobina glicata (HbA1c: -0,08%), valori pressori arteriosi sistolici (-3,9 mmHg), colesterolemia (-0,03 mmol/l) e un punteggio relativo al benessere del paziente (-0,7). Nel gruppo d'intervento è stata osservata la tendenza ad una riduzione della percentuale di pazienti con scarso controllo dei valori pressori e dei livelli di colesterolemia. Secondo gli autori, un intervento tra pari è operativamente possibile negli ambulatori di medicina generale ma ha un'efficacia dubbia (sul miglioramento dei principali parametri metabolici e a livello psicologico) quando applicato in maniera indiscriminata a tutti i pazienti, suggerendo la necessità di riservare tale strategia a soggetti selezionati, almeno fino a quando nuovi studi non ne dimostreranno più chiaramente l'utilità.

BMJ 2011 Feb 15;342:d715. doi: 10.1136/bmj.d715.

Un esperimento sociale randomizzato su obesità, diabete e zona di residenza

5 dicembre 2011 – Obesità e diabete sono condizioni a elevatissima prevalenza, ma in gran parte prevenibili. Nella loro patogenesi giocano un ruolo fondamentale la genetica e le abitudini dello stile di vita ma è noto come anche l'ambiente svolga una parte di rilievo, per quanto difficilmente valutabile isolatamente. Le politiche sociali e quelle edilizie possono influenzare la società, per esempio rendendo i quartieri più sicuri e adatti allo svolgimento di attività fisica. Un originale esperimento condotto negli Stati Uniti, e pubblicato da Jens Ludwig (Chicago, Illinois; USA) e coll. sul *New England Journal of Medicine*, ha cercato d'indagare l'influenza del vicinato sull'obesità e il metabolismo glucidico di un campione di 4498 donne e sui loro figli. Le donne dello studio erano state arruolate nell'ambito di un programma di mobilità residenziale (denominato Moving to Opportunity, MTO) promosso dal Department of Housing and Urban Development degli Stati Uniti. Tale programma, realizzato nel periodo 1994-1998, aveva estratto a sorte un campione di famiglie a basso reddito con figli residenti presso abitazioni pubbliche di aree con un'elevata prevalenza di povertà (≥40% della popolazione al di sotto della soglia federale d'indigenza), offrendo loro un rilevante incentivo economico qualora avessero accettato di trasferirsi in altre 5 città degli USA: Baltimora, Boston, Chicago, Los Angeles e New York.

Per 1788 famiglie, la riscossione di tale sussidio era vincolata al trasferimento presso zone a bassa prevalenza di povertà (<10% d'indigenza tra la popolazione residente); per 1312 non erano poste condizioni nell'utilizzo del voucher, mentre 1398 famiglie che non avevano ricevuto incentivi economici per trasferirsi hanno costituito il gruppo di controllo. Nel periodo 2008-2010, questi soggetti sono stati sottoposti a valutazione anamnestica e alla raccolta di alcuni parametri (tra i quali peso, altezza ed emoglobina glicata).

Le prevalenze di obesità di II grado, di III grado e di livelli di HbA1c ≥6,5% sono risultate significativamente più basse nel gruppo che aveva ricevuto incentivi economici vincolati a un trasferimento presso aree censuarie meno povere, con una differenza assoluta rispettivamente di 4,61, di 3,38 e di 4,31 punti percentuali rispetto alla popolazione di controllo: Va segnalato come solo la metà delle famiglie estratte avesse accettato il contributo finanziario per cambiare residenza. Gli altri due gruppi non hanno mostrato differenze significative tra di loro e rispetto ai livelli al basale. Il dato testimonia come l'opportunità di trasferirsi da una zona nella quale vi sia una prevalenza elevata di vicini di casa poveri verso un'altra con una prevalenza inferiore si traduca in una riduzione modesta ma potenzialmente importante d'insorgenza a lungo termine di obesità patologica e diabete, forse legata anche a differenze culturali nelle abitudini dello stile di vita che possono essere trasmesse. L'ambiente e la popolazione residente presso il proprio quartiere possono quindi influenzare in maniera rilevante il proprio stile di vita e la propria salute, contribuendo a spiegare le disparità nella prevalenza di obesità e diabete tra determinati gruppi etnici (spesso segregati in zone residenziali specifiche), e rafforzando il ruolo potenziale delle politiche di sviluppo residenziale e comunitario.

N Engl J Med 2011;365(16):1509-1519.

Terapia educativa nel diabete: un efficace strumento di cura con ancora molte potenzialità

2 luglio 2012 – Il diabete mellito è una malattia cronica progressiva e il paziente può andare incontro, nel tempo, a severe complicanze che includono cecità, insufficienza renale e amputazioni. Il 75% di questi soggetti muore per malattie cardiovascolari. La terapia è centrata sulla modifica dello stile di vita e soprattutto sull'impiego di farmaci che combattono l'iperglicemia e tutti i fattori di rischio associati. Viceversa, i dati dei grandi trial come l'UKPDS ci insegnano che il controllo metabolico spesso peggiora col tempo e ci suggeriscono la necessità di esplorare terapie alternative per la cura delle complicanze a lungo termine.

Negli ultimi anni sono stati creati programmi di educazione terapeutica strutturata per far acquisire alle persone con diabete le conoscenze necessarie per attenuare i sintomi organici e psicologici legati alla patologia: lo scopo ultimo è migliorare la qualità della vita, sensibilizzando i soggetti e facendoli diventare protagonisti nella cura della propria malattia. Globalmente la terapia educativa è riconosciuta come un importante intervento per la cura del diabete e l'ADA (American Diabetes Association) ritiene che debba essere proposta già al momento della diagnosi. L'argomento è stato affrontato in Inghilterra, Irlanda e Australia con lo studio DESMOND (1) che prevedeva l'erogazione di una singola seduta di terapia educativa strutturata da parte di un team appositamente addestrato, a persone con diabete di tipo 2 di recente diagnosi (non oltre le sei settimane): i soggetti reclutati, tutti maggiorenni, sono stati sottoposti a una singola seduta settimanale della durata di 6 ore o a due sedute della durata di 3

ore. Questo è uno dei primi studi di durata superiore a 12 mesi che aiuta a stabilire se i benefici del trattamento educativo, evidenti nelle metanalisi di studi della durata di un anno, si mantengono a lungo termine e se vi sia bisogno di interventi di supporto nel tempo. I benefici a 3 anni sugli outcome biomedici (emoglobina glicata, quadro lipidico e pressione arteriosa) non sono stati clinicamente significativi rispetto ai gruppi di controllo ed è stato osservato solo un modesto beneficio sulla percezione della qualità della vita e su altri outcome psicologici. Si evince perciò che gli effetti vantaggiosi della terapia educativa a seduta singola non si mantengono nel tempo. Ulteriori studi ci potranno fornire chiarimenti su come strutturare al meglio la terapia al momento della diagnosi, e su quali interventi di sostegno porre in atto nel tempo per conseguire un miglior effetto a lungo termine.

In un altro interessante studio (DEPICTED) pubblicato recentemente sul *British Medical Journal* (2), gli autori hanno indagato gli effetti del "Talking Diabetes", una terapia psicoeducazionale svolta da un team pediatrico e diretta a giovani persone con di tipo 1, di età compresa tra i 4 e i 15 anni e ai loro principali accompagnatori. A 12 mesi dall'inizio del programma è stato somministrato un apposito questionario che riguardava interventi di diverso tipo, dal guiding alla registrazione delle sedute; relativamente agli outcome, non è stato registrato alcun impatto positivo sul controllo metabolico (HbA1c) e su alcuni aspetti della qualità di vita ma solo un beneficio a breve termine sulla consapevolezza di malattia da parte del soggetto. Il disegno dello studio presenta comunque aspetti positivi e innovativi ma anche criticità legate principalmente alla scelta dei team e al tipo di training utilizzato. Ciò dovrebbe farci riflettere sulle potenzialità a lungo termine della terapia psicoeducazionale, su quanto il supporto psicologico non sia sufficiente in tanti centri pediatrici diabetologici e sull'esiguità attuale di studi sull'argomento: da qui scaturisce la necessità di ulteriori ricerche impostate sul modello "Talking Diabetes", o simili.

- 1) BMJ 2012;344:e2333. doi: 10.1136/bmj.e2333.
- 2) BMJ 2012;344:e2359. doi: 10.1136/bmj.e2359.

Fattori di rischio cardiovascolare lipidici e non lipidici

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. Tuttavia, nelle donne si è osservato come il 20% degli episodi coronarici si verificava in assenza di fattori di rischio maggiori, mentre diverse pazienti non sviluppavano simili eventi pur presentando numerosi fattori di rischio. Ricerche successive avevano consentito di identificare altri parametri, potenzialmente responsabili della quota di eventi non prevedibile 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. 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 validati 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.

Rischio cardiovascolare residuo dopo normalizzazione del colesterolo LDL

22 febbraio 2010 – Le linee-guida terapeutiche considerano i livelli di colesterolo LDL il target principale dei trattamenti ipolipemizzanti, essendosi dimostrati un fattore di rischio chiave per lo sviluppo delle cardiovasculopatie. È tuttavia nota l'esistenza di un rischio cardiovascolare residuo nei soggetti che raggiungono e mantengono l'obiettivo terapeutico desiderato, relativo a tale parametro.

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

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

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

J Am Coll Cardiol 2010;55: 35-41.

Livelli di HbA1c o semplice presenza di diabete nel calcolo del rischio cardiovascolare

18 novembre 2011 – Nelle stime di comune impiego la presenza di diabete viene considerata un equivalente di rischio cardiovascolare; ciò implica che attualmente tutte le persone con diabete vengono collocate nella categoria di rischio più elevato senza distinzioni (rischio $\geq 20\%$ di eventi cardiovascolari a 10 anni). Non è invece stato compiutamente stabilito se tale associazione sia influenzata da differenti livelli di emoglobina glicata (HbA1c); se ciò venisse dimostrato, tener conto del valore di HbA1c potrebbe migliorare la predittività del rischio di eventi cardiovascolari e aiutare ad assumere decisioni gestionali (per es., l'utilizzo di statine e/o aspirina).

Per indagare tale aspetto, Nina P. Paynter (Boston, Massachusetts; USA) (1) e coll. hanno analizzato i dati di 24.674 donne del Women's Health Study (WHS), 685 delle quali diabetiche e di 11.280 uomini del Physicians' Health Study (PHS), 563 dei quali diabetici. In particolare, sono stati registrati gli eventi cardiovascolari con una mediana di follow-up rispettivamente di 10,2 e di 11,8 anni. Gli autori hanno testato l'efficacia dell'aggiunta dei livelli di HbA1c alle stime del rischio a 10 anni basate sui calcoli del National Cholesterol Education Program for Adults - ATP III (che considera il diabete come equivalente di rischio) e del Reynolds Risk Score (RRS, comprendente i livelli di proteina C-reattiva e l'anamnesi familiare d'infarti prematuri).

I modelli comprendenti i livelli di HbA1c hanno aumentato significativamente il potere predittivo dei calcoli del rischio, nelle donne diabetiche del WHS (+26,7% per l'ATP III e +23,6% per l'RRS; $p < 0,01$); l'impatto sugli uomini del PHS è stato più modesto, ma sempre significativo (+9,2% per l'ATP III e +12,4% per l'RRS; $p < 0,05$).

Lo studio presenta alcuni limiti, sottolineati da Mark J. Pletcher (San Francisco, California; USA) nell'editoriale di commento all'articolo (2); malgrado si trattasse di due coorti di vaste dimensioni, il numero di individui con diabete era modesto (1248 soggetti in totale) e la maggior parte di essi era in buon compenso glicemico con dei valori di HbA1c compresi tra 6,5 e 7%. La generalizzabilità dei calcoli alla popolazione complessiva viene quindi messa in discussione. L'analisi dimostra comunque il valore potenziale di una riclassificazione dei pazienti (specie quelli di sesso femminile) sulla base dei livelli di emoglobina glicata, invece di considerarli secondo la più semplice variabile dicotomica "diabete: sì/no".

1) Arch Intern Med. 2011;171(19):1712-1718. doi: 10.1001/archinternmed.2011.351. Epub 2011 Jul 25.

2) Arch Intern Med. 2011;171(19):1718-1720. Epub 2011 Jul 25.

Migliorare la salute cardiovascolare: abbiamo a disposizione degli indicatori?

30 aprile 2012 – La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte negli Stati Uniti. Recentemente l'American Heart Association (AHA) ha pubblicato raccomandazioni volte a migliorare la salute cardiovascolare e a ridurre la mortalità, incoraggiando la popolazione a soddisfare quanto più possibile i sette indicatori di benessere cardiovascolare definiti ideali, e cioè: non fumare, condurre una vita attiva, avere pressione arteriosa, glicemia, colesterolemia e peso corporeo nella norma, e, soprattutto, mangiare sano.

Tali raccomandazioni prendono spunto dallo studio condotto dal gruppo di Quanhe Yang (Atlanta, Georgia; USA), che si

è basato su un campione di 44.959 adulti statunitensi d'età >20 anni, usando i dati provenienti dal National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) relativi agli anni 1988-1994, 1999-2004 e 2005-2010 e dal NHANES III Linked Mortality File (relativo al 2006) (1). Fra i partecipanti al NHANES III, i decessi che si sono verificati in un follow-up medio di 14,5 anni sono stati 2673 per tutte le cause, 1085 per patologie cardiovascolari e 576 per ischemia miocardica. In sostanza gli autori hanno evidenziato che la presenza di un maggior numero di indicatori di salute cardiovascolare si associa a un rischio gradatamente e significativamente minore di mortalità totale e cardiovascolare. Il rischio assoluto di morte per 1000 persone all'anno, standardizzato per età e sesso, rispettivamente in presenza di sei o più indicatori di salute cardiovascolare o di uno o pochi degli stessi, è risultato: 5,4-14,8 (HR [hazard ratio] 0,49 con IC 95% 0,33-0,74) per tutte le cause di morte; 1,5-6,5 (HR 0,24 con IC 95% 0,13-0,47) per malattie cardiovascolari e 1,1-3,7 (HR 0,30 con IC 95% 0,13-0,68) per ischemia miocardica. Tuttavia la prevalenza del raggiungimento di tutti e sette gli indicatori è stata bassa fra gli adulti statunitensi (2,0% nel periodo 1988-1994 e 1,2% in quello 2005-2010).

L'attenzione sugli indicatori di salute cardiovascolare viene ulteriormente esaltata in un recente editoriale pubblicato su *JAMA* da Donald M. Lloyd-Jones e coll. (Chicago, Illinois; USA), in cui si pone l'accento sulla loro stratificazione in tre livelli (ideale, intermedio e scarso) come strumento di misura quantitativa e viene evidenziato che l'aspetto innovativo è la promozione del benessere cardiovascolare inteso come primo approccio alla prevenzione delle cardiovasculopatie (2). Il primo concetto chiave è che gli sforzi di prevenzione sono in genere orientati verso le fasce meno sane della popolazione, considerando che, invece, la maggior parte degli eventi cardiovascolari si verifica nella grossa quota di soggetti a rischio medio-moderato, piuttosto che in quella piccola a rischio elevato. Consideriamo inoltre che, in aggiunta alle strategie di prevenzione per le fasce ad alto rischio, le strategie di popolazione condotte con successo e che promuovono anche solo piccoli cambiamenti nelle fasce a medio rischio possono tradursi in riduzioni anche ampie nei tassi di malattia nell'intera comunità. Il secondo concetto definisce strategie di popolazione per la prevenzione primaria dell'insorgenza dei fattori di rischio. Come visto nell'analisi di Yang, il raggiungimento contemporaneo dei sette indicatori a livelli ideali si è attestato attorno al 2% negli ultimi 20 anni; se da un lato vi è un trend incoraggiante per fumo, attività fisica e livelli di pressione arteriosa e colesterolo, viceversa si vi è un trend allarmante per ciò che riguarda la corretta alimentazione, l'obesità e l'alterata glicemia a digiuno. Perché così pochi americani raggiungono una salute cardiovascolare ideale? Perché questo status viene perso, negli anni, con l'adozione di comportamenti alimentari errati e di abitudini di vita sempre più sedentaria, specialmente nelle popolazioni di basso livello socioeconomico. E cosa fare allora per migliorare la salute cardiovascolare?

L'American Heart Association dichiara la sua ferma determinazione nel voler ottimizzare il benessere cardiovascolare della popolazione americana e ha delineato un set ben definito di programmi strategici che si integrano con quelli di nuove politiche sociali. È sicuramente importante continuare a perseguire i target della prevenzione primaria e secondaria ma il punto di partenza è che ciascuna persona si sottoponga a una valutazione di base della propria salute cardiovascolare.

1) JAMA. 2012;307(12):1273-1283. Epub 2012 Mar 16.

2) JAMA. 2012;307(12):1314-1316. Epub 2012 Mar 16.