



Rivista  
dell'Associazione  
Medici  
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

## Rivista trimestrale

### Proprietà della testata

AMD  
Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

Il Giornale di AMD  
Viale delle Milizie, 96 – 00192 Roma  
segreteria@aemmedi.it

### Direttore Responsabile Editor in Chief

Sandro Gentile  
sandro.gentile1@gmail.com

### Editors

Paolo Di Bartolo (RA)  
Giuseppe Marelli (MB)  
Massimo Michelini (RE)  
Giuseppina Russo (ME)

### Co-Editors

Maria Linda Casagrande (UD)  
Andrea Da Porto (UD)  
Stefano De Riu (SA)  
Iole Gaeta (NA)  
Ada Maffettone (NA)

### Coordinamento Editoriale

Cristina Ferrero (Roma)  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito (NA)  
giornale@aemmedi.it

### Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

Registrazione del Tribunale di Napoli  
n. 4982 del 17.07.1998

### Consiglio Direttivo AMD

Presidente  
Carlo B. Giorda (TO)

Vice-Presidente  
Antonio Ceriello (Barcellona)

Consiglieri  
Vincenzo Armentano (NA)  
Francesco Chiaramonte (Roma)  
Francesco Mario Gentile (BA)  
Luca Lione (SV)  
Valeria Manicardi (RE)  
Giuseppe Marelli (MB)  
Maria Franca Mulas (OR)  
Vincenzo Paciotti (AQ)  
Gaudenzio Stagno (CZ)

Segretario  
Nicoletta Musacchio (MI)

### Presidenti Regionali

Abruzzo: G. La Penna  
Basilicata: C. Lombardi Giocoli  
Calabria: L. Puccio  
Campania: A. Perrelli  
Emilia-Romagna: F. Tomasi  
Friuli-Venezia-Giulia: C. Tortul  
Lazio: F. Tuccinardi  
Liguria: M.S. Trabacca  
Lombardia: L. Sciangula  
Marche: F. Gregorio  
Molise: C. Vitale  
Piemonte-Val D'Aosta: M. Comoglio  
Puglia: V. Majellaro  
Sardegna: G. Tonolo  
Sicilia: G. Allotta  
Toscana: M. Calabrese  
Umbria: C. Campanelli  
Veneto-Trentino Alto Adige: A. Pipitone

### Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Standard di cura e Linee Guida
- Raccomandazioni e Documenti di Consenso
- Position Statements
- Case report
- News dalla letteratura
- News tematiche
- News SUBITO!
- Newsletter Rete di Ricerca
- Newsletter Annali
- Metodologia della Ricerca Clinica
- Short papers da Congressi Regionali
- Reports da Congressi
- Il Diabetologo e la pratica clinica
- Esperienze di Diabetologia Clinica

### Temi

- Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence
- Educazione terapeutica
- Epidemiologia
- Governo clinico
- HTA
- Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'assistenza diabetologica
- Normative e Politica sanitaria
- Organizzazione e Modelli assistenziali
- PDTA
- Ricerca clinica, sanitaria e traslazionale
- Vita associativa AMD
- Associazionismo

## L'uomo e i suoi limiti

*Don Ciotti ci racconta la sua vita e i suoi incontri con i limiti dell'uomo*



**M. Comoglio**  
macomog@gmail.com

Il Giornale di AMD, 2013;16:114, 221-222

### Introduzione

*In occasione del Convegno Regionale AMD Piemonte-Valle d'Aosta, che aveva per titolo: "Limes, La diabetologia un fine oltre il confine", abbiamo avuto la partecipazione di don Luigi Ciotti.*

In un intervento appassionato e coinvolgente di 45 minuti ci ha raccontato la sua vita ed il suo punto di vista sui limiti dell'uomo, sulla nostra professione, sulla società, sulla politica.

Ha spiegato come una nuova etica dovrebbe muovere le nostre azioni e la nostra professione, l'etica di un corretto utilizzo della conoscenza.

Abbiamo colto l'occasione per raccogliere questa breve intervista.

Buona lettura a tutti.

### **Don Luigi Ciotti, viviamo in un momento complesso. Come leggerlo e interpretarlo?**

Guardi, ho solo una laurea in scienze confuse, nessun altro titolo... Però da quando avevo vent'anni frequento la strada, gli ultimi, gli esclusi, gli emarginati, i sofferenti, i fragili. Da questa prospettiva posso tentare di leggere e cercare di interpretare i cambiamenti e le trasformazioni della nostra società. Dal primo centro droga aperto a Torino quarantasette anni fa siamo passati all'AIDS, a fragilità come l'anoressia, e oggi alla dipendenza da internet, una vita virtuale solitaria priva di vita reale...

### **Se lo sarebbe mai immaginato di passare dalla droga a internet?**

Droga, malattie sessuali, anoressia, internet e altro ancora sono aspetti diversi di quella patologia che chia-

(continua a pag. 221)



### Scheda biografica di Don Luigi Ciotti

*Luigi Ciotti è nato nel 1945 a Pieve di Cadore (BL), nelle Dolomiti.*

*Emigrato con la famiglia a Torino negli anni 50, ha fondato nel 1965 il Gruppo Abele. È stato ordinato sacerdote nel 1972 da Padre Michele Pellegrino, che gli ha assegnato come parrocchia "la strada", luogo di povertà e di fragilità, di domande e provocazioni dalle quali imparare.*

*L'attenzione di don Luigi e del Gruppo Abele si è estesa negli anni a diversi ambiti, dalla mediazione dei conflitti allo studio delle nuove forme di dipendenza, dai progetti di cooperazione allo sviluppo.*

*Convinto dell'importanza del "noi", don Luigi ha contribuito a promuovere reti di impegno sociale. Fra queste il Coordinamento nazionale delle Comunità di accoglienza (CNCA), che ha presieduto per oltre 10 anni, e la Lega italiana per la lotta all'Aids (LILA), della quale pure è stato presidente.*

*Nel corso degli anni 90, il suo impegno si è allargato alla denuncia e al contrasto al potere mafioso, dando vita al mensile "Narcomafie" e nel 1995 a Libera - Associazioni, nomi e numeri contro le mafie.*

*Oggi Libera coordina oltre 1.600 gruppi e associazioni che offrono un punto di riferimento per i familiari delle vittime e danno lavoro nei beni confiscati alle mafie attraverso le cooperative agricole del circuito "Libera terra".*

*Da quest'esperienza è nata Flare - Freedom, legality and rights in Europe, il cui impegno per i diritti e contro la criminalità organizzata è presente in 30 nazioni dell'Unione Europea, dei Balcani, del Caucaso e del bacino del Mediterraneo.*

# AMD

*il giornale di*

## Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

### L'uomo e i suoi limiti

- *Don Ciotti ci racconta la sua vita e i suoi incontri con i limiti dell'uomo*

M. Comoglio

### Man and his limits

- *Don Luigi Ciotti speaks about his life and his encounters with human limits*

M. Comoglio

114

### Editoriale

- *Riflessioni sul Piano per la malattia diabetica*

C.B. Giorda, M.F. Mulas

### Editorials

- *Reflections about the Diabetes disease Plan*

C.B. Giorda, M.F. Mulas

117

- *Annali AMD e telemedicina, una convergenza possibile in AMD*

G. Vespasiani

- *AMD Annals and Telemedicine, a possible convergence*

G. Vespasiani

122

- *AMD Formazione e del suo SGQ*

L. Gentile, S. Gentile, M.R. Cavallo, C.B. Giorda, A. Ceriello

- *AMD Formazione and it's ISO certified quality management system*

L. Gentile, S. Gentile, M.R. Cavallo, C.B. Giorda, A. Ceriello

125

### Lavori Originali

- *Lo studio START DIAB: descrizione del campione*

S. Gentile

### Original Papers

- *The START DIAB study: sample description*

S. Gentile

129

### Focus on dal VI Congresso CSR

- *Perché un Piano nazionale diabete?*

P. Pisanti

### Focus on from CSR 2012

- *Why a National Plane for Diabetes*

P. Pisanti

138

- *Il binomio CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: è applicato?*

D. Bruttomesso, E. Cipponeri

- *At home "CHO counting - SMBG": is it applied?*

D. Bruttomesso, E. Cipponeri

144

- *La terapia insulinica sostitutiva nel diabete di tipo 1. What's next?*

G. Grassi

- *Insulin Therapy for Diabetes type 1. What's next?*

G. Grassi

150

- *Modelli assistenziali ed esiti in diabetologia*

R. Gnani

- *Models of care and outcomes in Diabetology*

R. Gnani

154

- *L'autocontrollo strutturato nel diabete gestazionale (GDM)*

L. Tonutti

- *Structured self-monitoring of Blood Glucose in gestational Diabetes*

L. Tonutti

159

• <i>Virus epatitici e diabete</i> G. Forlani, M. Persico	• <i>Hepatitis Viruses and Diabetes</i> G. Forlani, M. Persico	162
• <i>Incretine</i> L. Laviola, A. Leonardini	• <i>Incretins</i> L. Laviola, A. Leonardini	166
• <i>Gestione del diabete in età anziana. Il diabetologo e il geriatra: visioni e target diversi?</i> M. Boemi, F. d'Angelo, A. Maolo, A. Cherubini	• <i>Management of Diabetes in the Elderly. Have Diabetologist and Geriatrician different Treatment Targets and Strategies for Diabetes care?</i> M. Boemi, F. d'Angelo, A. Maolo, A. Cherubini	173
• <i>Il contributo AMD: QUASAR e BENCH-D</i> I. Meloncelli	• <i>The Contribution of the AMD: QUASAR e BENCH-D</i> I. Meloncelli	178
• <i>L'esperienza dell'applicazione di un modello d'assistenza integrata in Sardegna</i> M.F. Mulas, F. Mastinu	• <i>Experience of the Application of an Integrated Assistance Model in Sardinia</i> M.F. Mulas, F. Mastinu	182
• <i>La buona cucina per il paziente diabetico</i> G. Marelli	• <i>Lovely cooking for diabetic Patient</i> G. Marelli	188
<b>Caso clinico</b>		
• <i>Un caso di diagnosi tardiva di actinomicosi cervico-facciale in donna diabetica</i> S. Gentile, G. Guarino, G. Marino, F. Fulciniti	• <i>A delayed Diagnosis of cervicofacial Actinomycosis in a diabetic Woman</i> S. Gentile, G. Guarino, G. Marino, F. Fulciniti	192
<b>Il diabetologo e la pratica clinica</b>		
• <i>Due nuovi farmaci per il trattamento del diabete approvati in Europa dall'EMA</i> A. De Micheli	• <i>European Medicines Agency approval of two new medicines for diabetes</i> A. De Micheli	196
<b>Documenti di consenso intersocietari</b>		
• <i>Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico - Sinossi</i>	• <i>Recommendations for the Prescribing and Use of Self Monitoring Blood Glucose in diabetic patient - Brief report</i>	199
• <i>Dialogue Plus - Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera</i>	• <i>Dialogue plus - Management of cardiovascular risk in hyperglycaemic/diabetic patients at hospital discharge</i>	203
<b>Newsletter</b>		
• <i>Rete di Ricerca</i>	• <i>AMD Research Network</i>	212
<b>Subito! News</b>		
• <i>Personalizzare la terapia per vincere l'inerzia terapeutica nel diabete tipo 2</i> V. Manicardi	• <i>Does personalized diabetology overcome clinical uncertainty and therapeutic inertia in type 2 diabetes?</i> V. Manicardi	214
<b>News Tematiche</b>		
• M. Gallo	• M. Gallo	215

In copertina (in senso orario dall'alto): parete con Margherite di mare, Spirografo, Bavosa ruggine, *Gerardia savaglia* o falso corallo nero (2011).

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010

[www.marcogargiulo.com](http://www.marcogargiulo.com) [marco.gargiulo@novartis.com](mailto:marco.gargiulo@novartis.com)

## Riflessioni sul Piano per la malattia diabetica



M.F. Mulas<sup>1</sup>, C. Giorda<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> UC di Diabetologia e Malattie del Metabolismo. Ospedale San Martino Oristano

<sup>2</sup> SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino-5

**Parole chiave:** Integrazione, Rete assistenziale, Trasparenza dei dati, Analisi comparativa  
**Key words:** Service network, Integration, Transparency of data, Benchmarking

Il Giornale di AMD, 2013;16:117-121

Ministero della Salute  
DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE  
DELL'ORDINAMENTO DEL SISTEMA SANITARIO  
NAZIONALE - DIREZIONE GENERALE PER LA  
PROGRAMMAZIONE SANITARIA  
Commissione Nazionale Diabete

### Riassunto

L'articolo ha lo scopo di presentare i tratti salienti del Piano sulla Malattia Diabetica, più comunemente noto come Piano Nazionale Diabete (PND)<sup>(1)</sup>, perché possa diventare lo strumento di pianificazione, realizzazione e verifica capace di rendere l'assistenza alla persona con diabete più accessibile, equa, efficace ed efficiente su tutto il territorio nazionale. Il PND è un documento che ha tutte le potenzialità per modificare la qualità dell'assistenza diabetologica nazionale, ma è fortemente necessario che tutti gli attori del sistema partecipino in maniera attiva a questo cambiamento.

Nonostante le Regioni e le Province autonome abbiano una responsabilità quasi assoluta in tema di sanità, lo Stato, inteso come Parlamento e Ministero della salute, ha il potere di legiferare su vari aspetti della salute pubblica con documenti come il Piano Nazionale e di definire Livelli Essenziali d'Assistenza da concordare con le amministrazioni regionali e le province autonome, perché a tutti i cittadini del territorio italiano sia offerta la stessa opportunità di cura.

### Summary

The aim of the article is to discuss about the main features of the Diabetes Disease Plan (DDP), so that it can become the tool for planning, creation and verification capable of rendering more accessible the assistance to diabetes patients, and to make it more fair, effective and efficient throughout the country. The DDP is a document with all the potentialities of modifying the quality of national diabetes assistance, but it is definitely necessary for all operatives of the system to participate in an active way in this change.

Despite the fact that the Regions and Autonomous Provinces have almost absolute responsibility for health, the State, in the sense of Parliament and Ministry of Health, has the power to make laws about various aspects of public health with docu-

ments like the National Plan, and to define Essential Assistance Levels, to be agreed on with regional administrations and autonomous provinces, so that all Italian citizens have the same treatment opportunities.

### Il diabete e la sua legislazione

I decreti legislativi, del Presidente della Repubblica, del Presidente del Consiglio dei Ministri le leggi, i protocolli d'intesa, il recepimento da parte del Governo Italiano delle indicazioni delle maggiori istituzioni internazionali iniziano a considerare il diabete e le sue complicanze a partire dal 1978 (art. 5 della legge 12-12-1978 n. 833), ma è nell'ottobre del 1987 che è promulgata la prima legge dello Stato italiano dedicata specificamente a "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito". A seguire sono state emanate numerose disposizioni su aspetti particolari parcellari che riguardano l'assistenza alle persone con diabete per giungere a questa seconda espressione di grande attenzione al diabete da parte del parlamento italiano (Tabella 1).

### Il piano sulla malattia diabetica 2011-2013

#### Scopi

Il Piano sulla Malattia Diabetica è il primo documento di programmazione sanitaria per la malattia diabetica dopo la legge n.115 del 1987<sup>(2)</sup>. Il 6 dicembre 2012 è stato sancito dall'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano<sup>(3)</sup>.

Il PND conferma il diabete come patologia di alto interesse sociale e stabilisce alcuni obiettivi fondamentali come la prevenzione, la diagnosi precoce, il miglioramento della modalità di cura, l'autonomizzazione della persona con diabete attraverso l'educazione sanitaria. Oggi, rispetto al 1987, siamo di fronte a una vera emergenza sanitaria ed economica dovuta all'alta e crescente prevalenza della patologia, pertanto è diventata fondamentale la necessità di una programmazione di medio e lungo periodo che affianchi e allinei gli interventi

**Tabella 1.** Sinossi degli atti che riguardano il diabete mellito emessi dalle principali Istituzioni.

ATTO ISTITUZIONALE	DESCRIZIONE
Protocollo d'intesa tra il Ministro della Sanità e il Presidente del Consiglio dei Ministri del 30 luglio 1991 in attuazione dell'art. 5 della richiamata legge n. 115 del 1987.	Definisce le azioni più idonee per individuare le fasce di popolazione a rischio diabetico e programmare interventi e individua criteri uniformi su tutto il territorio nazionale per strutture e parametri organizzativi dei servizi diabetologici, metodi d'indagine clinica, criteri di diagnosi e terapia della malattia diabetica.
Legge 27 maggio 1991, n. 176 recante "Convenzione sui Diritti del Fanciullo", fatta a New York il 20 novembre 1989.	Definisce l'area pediatrica e che riconosce che i fanciulli più deboli devono condurre una vita piena e decente, in condizioni che garantiscano la loro dignità, favoriscano la loro autonomia e agevolino una loro attiva partecipazione alla vita della comunità, il diritto dei fanciulli con fragilità di beneficiare di aiuti e di cure speciali, gratuite ogni qualvolta ciò sia possibile; riconosce altresì il diritto del minore di godere del miglior stato di salute possibile e di beneficiare di servizi medici e di riabilitazione, garantendo che nessun minore sia privato del diritto di avere accesso a tali servizi.
Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni.	Stabilisce che le prestazioni socio-sanitarie a elevata integrazione sanitaria sono caratterizzate da particolare rilevanza terapeutica e intensità della componente sanitaria e attengono prevalentemente all'area materno - infantile e che devono essere realizzati programmi a forte integrazione fra assistenza ospedaliera e territoriale, sanitaria e sociale, con particolare riferimento all'assistenza per patologie croniche di lunga durata.
Legge 8 novembre 2000, n. 328 «Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato d'interventi e servizi sociali».	Promuove la partecipazione attiva dei cittadini, il contributo delle organizzazioni sindacali, delle associazioni sociali e di tutela degli utenti per il raggiungimento dei fini istituzionali, attraverso il coordinamento e l'integrazione con gli interventi sanitari e dell'istruzione.
Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 e successive modificazioni e integrazioni, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 8 febbraio 2002, n. 33.	Definisce i livelli essenziali di assistenza. I livelli essenziali di assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket). Con il Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012 è stata confermata l'erogabilità delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale contenute nel decreto 22 luglio 1996 e sono state ridefinite, nell'allegato 3, le relative tariffe di riferimento nazionale. Nomenclatore tariffario protesi: l'elenco delle prestazioni e delle relative tariffe di riferimento nazionale individuate con Decreto 27 agosto 1999, n. 332.
Consiglio dell'Unione Europea EPSCO del 2 giugno 2006 (06/148 9658/06); risoluzioni ONU dicembre 2006 e 2009; risoluzioni del Parlamento europeo del 2011 e del 2012; Piano d'azione WHO 2008-2013; risoluzione WHA 61.14 del 2008.	Evidenziano la necessità di sviluppare politiche nazionali per la prevenzione, trattamento e cura del diabete in linea con lo sviluppo sostenibile dei vari sistemi d'assistenza sanitaria, e di elaborare strumenti adeguati per il raggiungimento di livelli d'assistenza appropriati, che abbiano l'obiettivo di stabilizzare la malattia e migliorare la qualità di vita del paziente.
Conferenza Stato Regioni 23-3-2005 (Rep. Atti n.2271) in attuazione art. n. 1, comma 173 Legge 30-12-2004 n.311.	Approva il Piano Nazionale Prevenzione 2005-2007. Promuove l'adesione consapevole dei cittadini agli interventi di prevenzione delle principali patologie <omissis> in particolare per il diabete e, tra le priorità indica la prevenzione delle complicanze del diabete mellito da realizzare con: a) disease management, b) partecipazione attiva della persona con diabete, attivazione sistema di schedulazione delle persone con diabete, c) attivazione sistemi atti a garantire la regolare esecuzione di un set di controlli periodici da parte del paziente, d) attivazione di un sistema di monitoraggio su base informatizzata.
Conferenza Stato Regioni 21-4-2010 (Rep. Atti n.63/CSR) in attuazione del Piano Nazionale di Prevenzione 2010-2012.	Approva il Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012 e rinnova l'impegno nel campo della prevenzione del diabete e delle sue complicanze attraverso azioni da attuarsi all'interno di quattro macro aree d'intervento (medicina predittiva, programmi di prevenzione collettiva, programmi di prevenzione rivolti a gruppi di popolazione a rischio, programmi rivolti a prevenire complicanze e recidive di malattia).

sanitari regionali e territoriali in un'ottica di spending review per garantirne la sostenibilità.

Gli obiettivi che si propone il PND sono: 1) la creazione di un registro nazionale di patologia, necessario per realizzare una programmazione mirata ai bisogni, 2) una maggiore intensificazione nella prevenzione del-

la malattia attraverso la promozione dell'attività fisica quale presidio terapeutico per le malattie metaboliche e obesità, 3) la ridefinizione di LEA in diabetologia con obiettivo di un'assistenza senza differenze regionali, attraverso la promozione di modelli sanitari che integrino le diverse forme di servizio territoriale e promuovano

una maggiore embricazione del processo ospedale-territorio.

## Metodologia

Il PND nasce a fronte di raccomandazioni emesse a livello europeo per la prevenzione e la cura del diabete, di un'intesa sancita dalla Conferenza Stato Regioni del 29/04/2010 sul Piano Nazionale di prevenzione 2010-2012 in cui si ripresentava l'impegno delle istituzioni nel campo dell'assistenza alle persone diabetiche.

La Commissione Permanente sulla Malattia Diabetica, presso il Ministero della Salute, ha coinvolto nel suo lavoro le Regioni, le Associazioni dei pazienti, le Società Scientifiche e ha elaborato il testo del documento presentato al Parlamento. Possiamo riconoscere nel PND l'espressione di un lungo percorso culturale cui AMD ha contribuito in maniera decisiva, testimoniata fin dal 1995 dai numerosi documenti che hanno sviluppato le parole chiave che tracciano il piano nazionale quali PDTA, integrazione, empowerment, team, educazione continua, qualità, misura, indicatori, miglioramento, cambiamento.

## Contenuti

Il PND è articolato in cinque capitoli. **Il primo, "Quadro di riferimento"**, descrive la situazione epidemiologica nazionale, internazionale e l'assistenza diabetologica italiana. **Il secondo, "Obiettivi del piano"**, ne enuncia le caratteristiche. **Il terzo, "Modalità d'assistenza alle persone con diabete"**, illustra il modello di riferimento e gli elementi organizzativi su cui fondare il raggiungimento degli obiettivi di cura. **Il quarto, "Le aree di miglioramento dell'assistenza diabetologica"**, individua gli aspetti prioritari da implementare. **Il quinto, "Monitoraggio del piano"**, prevede la verifica a livello centrale del recepimento regionale del piano, degli assetti organizzativi realizzati, dei principali indicatori di salute.

Il PND dichiara dieci obiettivi generali e per ognuno di essi, individua obiettivi specifici, indirizzi strategici, linee d'indirizzo prioritarie per ridurre il peso della malattia, migliorare gli outcome, rendere più sostenibili i programmi di assistenza riducendo i ricoveri, le complicanze croniche e i costi diretti correlati, mettendo a disposizione strumenti per la misura e valutazione del grado del loro raggiungimento. (nel riquadro a lato un esempio di come il PND tratta un obiettivo).

Gli obiettivi, gli indirizzi strategici interessano tutta la gamma degli interventi dalla prevenzione al trattamento delle complicanze e coinvolgono i diversi soggetti dai vertici istituzionali a tutti gli operatori sanitari sia territoriali, sia ospedalieri, fino alle associazioni di volontariato.

La realizzazione di ciascuno degli indirizzi strategici è basata su alcuni principi che riguardano 1) la creazione di una conoscenza diffusa del diabete, 2) la definizione dei ruoli e delle responsabilità di chi eroga il

### PND – Esempio di descrizione di un obiettivo strategico.

#### OBIETTIVO GENERALE (n. 1)

Migliorare la capacità del Sistema Sanitario Nazionale nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate sull'appropriatezza delle prestazioni erogate.

#### OBIETTIVO SPECIFICO (legato al n.1)

Creare un coordinamento, laddove nella stessa area geografica coesistono più strutture specialistiche; creare una rete tra le strutture specialistiche valorizzando le diverse e specifiche competenze, ecc.

#### INDIRIZZI STRATEGICI (legati al n.1)

Coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari e non. Utilizzazione e analisi periodica di indicatori, ecc.

#### LINEE D'INDIRIZZO PRIORITARIE (legate al n.1)

Accogliere le raccomandazioni nazionali per la cura e l'assistenza alla persona con diabete. Gestire l'ingresso di ogni persona con diabete nel PDTA al quale partecipano tutte gli attori coinvolti con impegno diversificato in funzione del grado di complessità della malattia, ecc.

servizio, 3) la realizzazione di pratiche cliniche e per l'assistenza basate su prove scientifiche, 4) la predisposizione di scenari organizzativi che permettano la progressiva transizione verso modelli che prevedano un sempre maggior integrazione, tra l'assistenza specialistica e primaria, territoriale e ospedaliera, strutturata secondo i bisogni della persona con diabete e l'intensità di cura necessaria, 5) il coordinamento sistematico tra Governo, Regioni, Società scientifiche, Associazioni dei pazienti.

## Riflessioni sul Piano Nazionale Diabete

Nel 1987 la Legge 16 marzo n.115, come già anticipato, indicava il diabete "malattia di alto interesse sociale e stabiliva alcuni degli obiettivi fondamentali da realizzare". Le Regioni si sono avvalse della loro autonomia decisionale per contestualizzare il dettato legislativo con il risultato di ottenere un'applicazione non univoca sull'intero territorio italiano.<sup>(4)</sup>

Il PND è stato acquisito, valutato e dalla Conferenza Stato Regioni che il 6-12-2012 ha sancito l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano per "contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con diabete o a rischio di diabete, anche attraverso l'ottimizzazione delle risorse disponibili; rendere più efficaci ed efficienti i servizi sanitari in termini di

*prevenzione e assistenza, assicurando equità di accesso e riducendo le disuguaglianze sociali, sistematizzare a livello nazionale tutte le attività nel campo della malattia diabetica al fine di rendere più omogeneo il processo diagnostico terapeutico; affermare la necessità di una progressiva transizione verso un nuovo modello di sistema integrato proiettato verso un disegno d'assistenza reticolare e multicentrico mirato a valorizzare sia la rete specialistica diabetologia, sia tutti gli attori dell'assistenza primaria*"<sup>(3)</sup>.

Come si può facilmente verificare, sono gli stessi temi descritti nei documenti di Associazione Medici Diabetologi (AMD)<sup>(5,6)</sup> quindi, in un certo senso, possiamo affermare che l'atto rappresenta la validazione legislativa di un percorso temporale durante il quale per iniziativa di singoli diabetologi all'interno del sistema sanitario, di gruppi di lavoro soprattutto operanti in AMD, e ancora di commissioni per il diabete a livello dipartimentale, aziendale, regionale hanno agito nella stessa direzione. Infatti, il mondo della diabetologia rappresentato dalle società scientifiche, dalle associazioni pazienti, dalle aziende partner di settore in questi anni ha lavorato, sostenuto, studiato, sperimentato e realizzato modelli organizzativi sempre più conformi alle conoscenze più moderne giungendo in molti casi a una gestione della malattia secondo il *chronic care model*<sup>(7)</sup>.

## Alcuni aspetti d'interesse del Piano Nazionale Diabete

Esaminiamo alcuni aspetti di politica e pianificazione, di competenze e multidisciplinarietà, d'integrazione e rete assistenziale, di gestione della conoscenza, di trasparenza delle informazioni particolarmente significativi per il fondamentale ruolo del diabetologo e del team nell'assistenza alle persone con diabete.

1) POLITICA E PIANIFICAZIONE. Il documento nella parte riguardante la politica e alla pianificazione sanitaria (Cap 2-riquadro 16) declina in modo analitico gli obiettivi del piano descrivendo una matrice di responsabilità per ogni figura professionale operante all'interno del percorso d'assistenza, ma anche una lista di verifica che permette a ogni portatore d'interesse di monitorare e verificare nel tempo il grado di conformità dei Centri, dei Distretti delle ASL, delle Regioni. Sono proposte tre direttrici di valutazione. La prima, monitoraggio a livello centrale del recepimento del piano da parte delle Regioni a livello locale secondo un principio di "unitarietà nella differenza". La seconda, monitoraggio degli assetti organizzativi e operativi del piano nelle singole Regioni. La terza, andamento dei principali indicatori di salute concernente la patologia diabetica; gli indicatori proposti saranno declinati secondo le competenze centrali e locali.

2) COMPETENZE E MULTIDISCIPLINARIETÀ. La malattia diabetica è una condizione complessa che va assistita da un sistema capace e competente, pena il permanere di sprechi, inefficienza, inefficacia, rischi per la salute. La complessità richiede il lavoro di mol-

ti operatori sanitari, amministrativi e la collaborazione attiva dei pazienti e delle loro associazioni. Questa integrazione delle competenze, con queste caratteristiche, nonostante sia dimostrata essere capace di ridurre il numero dei ricoveri<sup>(8)</sup> è stata avviata solo in alcune realtà nazionali, nonostante lo sforzo di sviluppo di un disegno unitario di gestione integrata diffuso dal progetto IGEA (Integrazione, Gestione, Assistenza, per la malattia diabetica) dell'ISS che non ha trovato un'uniforme applicazione nelle diverse Regioni e di conseguenza il mancato raggiungimento dell'obiettivo d'integrazione con la Medicina Generale.

3) INTEGRAZIONE E RETE ASSISTENZIALE. È raccomandata l'indispensabile "transizione verso un modello integrato intra territoriale e tra le strutture territoriali e ospedaliere che passi dalla cura specialistica alle cure primarie secondo l'intensità necessaria". Il Piano molto chiaramente e in diverse parti rileva come il Coordinamento dei servizi sia la base per assicurare un'assistenza efficace, efficiente e appropriata (riduzione di mortalità, morbilità, ricoveri, razionalizzazione ottimale delle risorse, limitazione della variabilità delle prestazioni). Il punto di riferimento della rete integrata multicentrica per la gestione delle persone con diabete è il "Team specialistico dedicato" che opera indipendentemente dalla locazione fisica delle strutture, individuando soluzioni gestionali interaziendali e organizzando l'assistenza secondo percorsi che guidino i pazienti secondo intensità di cura (vedi riquadro 10 del PDN). Le diabetologie devono pretendere dalle Regioni quanto descritto nel piano, come già avvenuto in alcune realtà aziendali<sup>(9)</sup>.

4) GESTIONE DELLE CONOSCENZE, TRASPARENZA DEI DATI. Per la realizzazione e la messa a sistema di questa rete integrata multicentrica è raccomandato l'adeguamento della tecnologia delle informazioni al fine di gestirle per la valutazione dei bisogni, la raccolta dei dati clinici e di processo, la verifica dei risultati. Almeno due valori sono a fondamento di una corretta gestione delle conoscenze, l'accessibilità e la trasparenza dei dati suddetti. Questi due requisiti applicati, ad esempio, al tema del controllo dei costi permetterebbero di aumentare la consapevolezza e il senso di responsabilità di tutti gli operatori sanitari, dei pazienti e delle loro famiglie. Infatti, assicurare costi trasparenti e outcomes, in forma aggregata, aperti, aumenta le opportunità di miglioramento e può diventare una garanzia del rispetto dei principi ispiratori dichiarati dalle istituzioni. Ad esempio, uno strumento che metta a disposizione le performance delle amministrazioni sanitarie locali, degli erogatori d'assistenza, gli outcomes dei pazienti e le misure di performance organizzativa, in un'ottica di benchmarking sia interno all'organizzazione, sia aperto alla cittadinanza, crea evidenti opportunità di ripensamento dei processi e un conseguente miglioramento della qualità di cura, a fronte di limitate risorse, soprattutto nel caso delle malattie croniche<sup>(10)</sup>.

Una trasparente analisi delle principali voci di spesa per l'assistenza sia sul territorio, sia in ospedale e l'uso del costo standard, come indicato dalla legge sulla spending review, potrebbe allineare le attese di tutti i portatori d'interesse rispetto alle condizioni di spesa locale e liberare preziose risorse<sup>(11)</sup>.

## Conclusioni

Il Piano Nazionale del Diabete è un esempio di come una sequenza di azioni protrattasi nel corso degli anni per opera di una comunità, confluita in Diabete Italia, riesca a portare alle Istituzioni i bisogni di una parte della società civile (persone con diabete, care-giver, operatori sanitari, ecc) mediante la costruzione di un'agenda capace di creare una condizione per cui le Istituzioni si sono sentite in dovere di raccogliere la domanda, interpretarla, tradurla in una scelta politica che rifletta un proprio orientamento sui temi presentati.

In questo modo, a seguito di una domanda di salute e di un suo miglioramento, sfociata in un'iniziativa politica compiuta da un gruppo d'opinione multi disciplinare e professionale, si è innescato un processo che ha permesso la costruzione di una piattaforma capace di convincere le Istituzioni a ratificarla in maniera formale con il Piano Nazionale del Diabete.

Questo rappresenta il primo passo cui deve seguire la delicata fase delle decisioni che, per la tendenza alla complicazione, all'ipertrofia, da parte delle istituzioni regionali e delle ASL, per la parte legata sia alla legislazione degli indirizzi, sia delle azioni per attuarle, è certamente capace di condizionare in modo importante le politiche sanitarie centrali e le loro finalità. Infatti, alla decisione politica deve conseguire l'attuazione dei contenuti del PND.

La storia dimostra, e si consideri ad esempio quanto è accaduto alla Legge 115, come i governi nazionali siano poco impegnati nell'attuazione dei propri decreti, infatti, è esperienza comune come non vi sia un grande dialogo tra chi opera, chi amministra, chi redige, sceglie, annuncia le politiche, in una separazione tradizionale e peculiare del nostro paese tra chi amministra, chi eroga il servizio e chi fa politica.

Il PND declina un'organizzazione dell'assistenza al diabete, fondata su metodi e strumenti rigorosi che le Amministrazioni se vogliono potranno acquisire.

Per un equo funzionamento dell'assistenza sanitaria è necessaria sia la buona politica, sia un dibattito intorno ad essa indispensabile alla costruzione del sistema. Il presupposto, perché questo accada, sono competenza, meccanismi di consultazione, discussione delle linee

indicate da chi governa per ottenere una miglior strutturazione dell'organizzazione delle cure, che frequentemente è un punto di debolezza del sistema sanitario.

Raggiunto questo miglior assetto, il sistema di cura al diabete va confrontato con gli standard di riferimento delle Regioni, ASL, Unità Operative più virtuose, solo così i punti d'erogazione più fragili non si sentiranno lasciati soli e avranno un esempio e una direzione per migliorare.

Infine, una gestione continuamente valutata e verificata nel suo svolgersi dall'intera comunità raccolta intorno al diabete, può garantire la realizzazione della buona politica sanitaria espressa dal PND.

## BIBLIOGRAFIA

1. Piano Sulla Malattia Diabetica. Suppl. ordinario N°9 alla GU 07/02/2013 serie Generale.
2. [http://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie\\_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2013-02-07&numeroGazzetta=32](http://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2013-02-07&numeroGazzetta=32).
3. Legge 16 marzo 1987 n°115 - G.U. n. 71 del 26/3/87. <http://www.agd.it/leggi/legge115.htm>.
4. Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano accordo 6 dicembre 2012 Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Piano per la malattia diabetica». (Rep. Atti n. 233/CSR) (13A00917)(GU n.32 del 7-2-2013 - Suppl. Ordinario n. 9).
5. Guida alla Legislazione Regionale sul Diabete in Italia. A Bruno, M Peruffo Editor. SID Torino 2012.
6. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2012/Attivita\\_diabetologia.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Attivita_diabetologia.pdf).
7. Documento per la riorganizzazione in team multi professionale di strutture aziendali di diabetologia sul territorio [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf).
8. The McColl Institute ACP -ASIM. Journal and books. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219814/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219814/).
9. Carlo Giorda et al The Impact of Adherence to Screening Guidelines and of Diabetes Clinics Referral on Morbidity and Mortality in Diabetes. PLoS ONE [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 1 April 2012 Volume 7 Issue 4 e33839.
10. ASL 5 Oristano deliberazione n° 775 del 10/09/2012.
11. <http://www.asloristano.it/index.php?xsl=17&v=9&c=3353&n=10&s=5&tipo=2&mese=201209&p=5&f=50>
12. Best Care at Lower Cost The Path to Continuously Learning Health Care in America REPORT BRIEF SEPTEMBER 2012 Institute of Medicine of National Academics.
13. <http://www.iom.edu/Reports/2012/Best-Care-at-Lower-Cost-The-Path-to-Continuously-Learning-Health-Care-in-America/Report-Brief.aspx>.
14. Giorda CB. Il Sole 24 ore. La Spending review del Diabetologo. 22-1-2013. [www.ilsole24ore.com/](http://www.ilsole24ore.com/).

## Annali AMD e telemedicina, una convergenza possibile in AMD



**G. Vespasiani**

giacomo@vespasiani.com

Unità di Diabetologia, Ospedale Madonna del Soccorso, S. Benedetto del Tronto (AP)

**Parole chiave:** Telemedicina, Contratto terapeutico, Indicatori di qualità della cura

**Key words:** Telemedicine, Therapeutic contract, Quality of care indicators

Il Giornale di AMD, 2013;16:122-124

### Riassunto

*Gli Annali AMD rappresentano un successo consolidato del processo di miglioramento continuo della qualità della cura in Italia. Tuttavia, pensando alle potenzialità non espresse che questo processo di condivisione di dati può avere, è importante cominciare ad immaginare ulteriori sviluppi del sistema. Oggi un bisogno primario dell'assistenza diabetologica è migliorare la comunicazione con il paziente e il suo coinvolgimento nella definizione ed applicazione di un contratto terapeutico. La letteratura ci mostra come la telemedicina può essere utile come strumento di supporto al paziente nella gestione quotidiana della malattia. Convogliare i dati delle cartelle elettroniche in un opportuno sistema di telemedicina, tutto da immaginare, che ricorda ai pazienti gli obiettivi del suo contratto terapeutico potrebbe rappresentare un'innovazione importante in grado sia di migliorare l'empowerment del paziente sia di ridurre parte del carico di lavoro dei servizi di diabetologia. Lo sviluppo di un Case Manager Elettronico accompagnato dall'utilizzo di nuovi semplici indicatori da far maneggiare direttamente al paziente potrebbero quindi rappresentare una delle prossime sfide culturali del mondo diabetologico.*

### Summary

*AMD Annals represent a proven success of the continuous improvement in the quality of care in Italy. However, thinking of the unexpressed potential that the data sharing process may have, it is important to begin to imagine further developments of the system. Today, a primary need in diabetes care is to improve communication with the patient and his involvement in the definition and application of a therapeutic contract. Existing literature shows how telemedicine can be useful as a tool to support the patient in the daily management of the disease. Convoy of electronic record data in an appropriate telemedicine system, to be wholly developed, that reminds patients with the objectives of its therapeutic contract could represent a major advance both improve patient empowerment and to reduce the workload in diabetes clinics. The development of an Electronic Case Manager accompanied by the use of new indicators handled directly by the patient could therefore represent a cultural challenge for diabetes care in the near future.*

AMD ha sempre perseguito, tra i suoi principali obiettivi, il miglioramento della qualità della assistenza erogata dai Centri ai propri Diabetici. Questo ampio

ma fondamentale obiettivo è stato ricercato teorizzando e sperimentando idee da molti già enunciate ma da nessun altro realizzate, in mancanza di una comunità clinico-scientifica unita e attiva come quella della nostra Società Scientifica.

In questo mio editoriale cercherò di analizzare percorsi apparentemente indipendenti ma che a me paiono assolutamente sinergici, per poi concludere con una proposta che continui nel solco culturale già tracciato da AMD.

Per tutti era chiaro che la componente di formazione e coinvolgimento della intera équipe fosse una chiave vincente nell'erogazione della cura del diabete. Per questo, molti anni fa, fu avviata la formazione dei formatori, la formazione di tutta l'équipe, non tanto sulla specifica prestazione ma sul modo di coinvolgere il diabetico per far sì che le informazioni date non rimanessero tali ma fossero in grado di cambiare i comportamenti dei diabetici stessi. La **Scuola AMD**<sup>(1)</sup> ci ha tutti avviato a questo approccio, formando negli anni la coscienza dell'importanza della équipe nell'erogazione della cura.

L'appartenenza a questa équipe multidisciplinare ha anche avviato la consapevolezza che, nonostante i Centri di Diabetologia tendessero a prendersi cura nel suo insieme del diabetico, un ruolo importante almeno quanto il nostro lo avesse il Medico di Medicina Generale (MMG) e per questo la nostra Società Scientifica, assieme alla SIMG ha studiato, stilato e sperimentato diversi protocolli assistenziali. La **gestione integrata** è stata oggetto di accese discussioni all'interno delle due Società Mediche ed ancora oggi si tenta di perfezionarla non avendo ancora raggiunto un livello ottimale di funzionalità. Ma su una cosa si è concordato: il passaggio dal MMG allo specialista non può essere legato solo al tipo di malattia o al tipo di cura ipoglicemizzante ma deve sempre fare riferimento alla storia del diabetico nello specifico momento clinico. Questa interpretazione dinamica della condivisione della cura, per essere attuata, deve passare per la condivisione dei dati clinici come ad esempio "un caso semplice che si è complicato e che dunque va dal MMG allo Specialista" o "un caso complesso stabilizzato che da dallo Specialista torna al MMG". Sono queste le situazioni che si ripetono normalmente nella storia clinica di ogni diabetico e non potranno mai

essere gestite con cognizione di causa, senza la condivisione reale e diretta dei dati. Questa è la ragione per cui AMD e SIMG hanno appoggiato i tentativi di scambio elettronico tra le diverse cartelle dei MMG e la Diabetologia. Il primo tentativo in questo senso è stato il *File dati AMD*<sup>(2)</sup> che oltre a produrre gli *Annali*<sup>(3-7)</sup> era stato ideato quale "esperanto" tra due mondi clinico-tecnologici diversi che avrebbero dovuto necessariamente colloquiare.

In corso ci sono diversi altri progetti, da *Diomede a Quick* a *COS* ed altri ancora, che cercano faticosamente di realizzare questa permeabilità elettronica tra le diverse fonti di dati clinici relative a soggetti che vanno curati un pò dai MMG ed un pò dai Diabetologi. Permeabilità elettronica che nel 2003 fu l'oggetto della mia prima telefonata da Presidente AMD al Presidente SIMG. Ma talvolta le buone idee, quando troppo precoci, possono apparire velleitarie, anche se poi nel tempo si esprimono inevitabilmente nella loro importanza!

Ma se il *File dati AMD* non colse l'obiettivo della permeabilità elettronica dei dati clinici, colse ed in maniera superiore a qualsiasi aspettativa, quella di essere il mattone sul quale costruire gli *Annali AMD*. Questa iniziativa, che sono sicuro sia nota a tutti i Diabetologi Italiani, rappresenta ormai il libro bianco Italiano della qualità di assistenza erogata dagli specialisti nei Centri di Diabetologia. Una parte dell'universo dei diabetici più o meno ampia dell'insieme nelle singole regioni ma una parte sempre molto importante e rappresentativa della totalità. Il libro bianco della diabetologia sul quale ciascuno di noi ha contribuito a scrivere gli obiettivi di assistenza raggiunti ma anche quelli mancati. Dati che non hanno mai voluto determinare una classifica tra centri ma che hanno rappresentato soprattutto uno stimolo al miglioramento per tutti.

La frase che può apparire retorica e che recita: "basta misurare per migliorare" è vera e lo abbiamo dimostrato scientificamente confrontando i dati dei Centri che non avevano partecipato fin dall'inizio agli *Annali*<sup>(9-11)</sup> con quelli dei Centri che da sempre hanno fornito i dati da elaborare. Immaginiamo quello che si potrebbe fare se le azioni di miglioramento messe in opera dai singoli Centri o dalle regioni fossero basate sull'analisi dei propri punti deboli, individuati da indicatori oggettivi (e non sui punti deboli che pensiamo noi in maniera autoreferenziale). Questa attività di miglioramento basata sugli indicatori di qualità della assistenza è in corso di valutazione scientifica in AMD con lo studio *BENCH-D*.

Gli *Annali* oggi raccolgono oltre 550.000 casi di diabete per un periodo di 8 anni. Si tratta di un data base clinico di rilevanza internazionale, dal quale AMD sta estraendo moltissime informazioni<sup>(8)</sup>. La mia sensazione però è che da questo enorme data base non si sia ancora tirato fuori il meglio. I miglioramenti, come si è detto, si rendono evidenti negli anni ed è molto probabile che tutte le potenzialità offerte dagli *Annali* continueranno ancora per molti anni a fornirci indicazioni di rilevante significato clinico.

Così come dalla *Scuola AMD* che ha formato i formatori derivata la progettualità dei *Percorsi Assistenziali*, che a sua volta ha concretizzato in processi il lavoro fatto dalle équipes, anche dagli *Annali* è necessario concretizzare qualcosa di più forte e fruibile da tutti. Non solo la misurazione della qualità dell'assistenza erogata ai diabetici dai centri, non solo la condivisione delle informazioni cliniche con i MMG per la realizzazione di una vera gestione integrata dinamica della malattia, ma anche un miglioramento diretto della cura stessa.

**Come sarà possibile questo passo epocale?**

Si tratta dell'uovo di Colombo: *bisogna coinvolgere attivamente il diabetico fino al punto di ottenere il suo massimo impegno per realizzare la migliore qualità possibile di cura.*

**Perché fino ad oggi questa idea, anche se sempre teorizzata, non è mai stata realizzata?**

*Perché sono troppo pochi i diabetici che possono raggiungere una conoscenza completa della gestione del diabete.* Fino ad oggi tutti gli sforzi per migliorare l'autocontrollo della propria malattia sono stati indirizzati solo sul controllo della glicemia, lasciando la gestione delle complicanze solo ai Diabetologi ed ai MMG.

**Come è possibile che i diabetici possano imparare a seguire e controllare il corretto timing della valutazione delle complicanze?**

Quando si prende in cura un diabetico, spesso dimentichiamo che stiamo stipulando con lui un contratto di cura che dura una vita, nel quale indichiamo sia gli obiettivi della glicemia che quelli del controllo delle complicanze. Si tratta solo di explicitare meglio questo contratto assistenziale e magari aggiornarlo periodicamente in funzione della evoluzione della malattia. Fatto questo il diabetico "più bravo" potrebbe seguire il suo followup tutto da solo, inducendo sia il diabetologo che il proprio MMG a rispettare il contratto stipulato ma "il diabetico normale", che rappresenta la gran parte dei diabetici, si potrebbe affidare ad un *Case manager elettronico, telematico.*

In questo caso, i dati verrebbero archiviati dai medici e dall'équipe nel corso della malattia, risultando esplicativi sul followup da farsi, se paragonati alle specifiche del contratto terapeutico.

Il problema non è quindi la disponibilità dei dati clinici in formato elettronico, ma la loro fruizione ed interpretazione anche per persone non sanitarie.

**Il sistema potrebbe produrre un giudizio e dare delle indicazioni sui tempi del corretto followup?**

Il giudizio sulla qualità dell'assistenza, che potrebbe essere presentato automaticamente al diabetico sul suo PC, Cellulare o TV di casa, non avrebbe lo stesso formato a cui il medico è abituato (valori numerici di esami di laboratorio o referti di consulenza) ma sarebbe un indicatore sintetico simile allo Score Q usato negli *Annali* che, valutando in maniera semaforica (verde, giallo e rosso) indicatori di processo assieme ad alcuni di esito intermedio, risulterebbe facilmente intellegibile da qualunque diabetico.

Ma quanti diabetici sarebbero in grado di essere seguiti da un case manager telematico in Italia?

Nel nostro paese il numero di famiglie che oggi hanno un accesso ad internet a casa è superiore al 60% con una crescita esponenziale negli ultimi anni (in Olanda ed UK la percentuale oggi è intorno al 85-90%). Inoltre l'età che segna la "digital divide" (ovvero la incapacità di usare sistemi elettronici) si sta alzando parallelamente alla diffusione di internet ed oggi pensare a persone con più di 50 anni che sono in grado di navigare sulla rete regolarmente non è più una eccezione ma rappresenta la maggioranza dei casi.

**Perché fino ad oggi la cosa non è stata fatta?**

Non ho una sola risposta, ma quella che più mi convince è che i diabetologi non fossero pronti a questa rivoluzione culturale. Un pò quello che succedeva fino ai primi anni '90 per la cartella informatizzata. Quando mi è capitato di sperimentare sistemi informatici innovativi con l'uso della telemedicina (uno per tutti la conta dei carboidrati fatta sul proprio telefono cellulare<sup>(12)</sup>) il "digital divide" reale è stato con noi medici non con i diabetici che sono molto più pronti all'elettronica di quanto noi possiamo mai immaginare.

**Qual è il mio sogno e la mia proposta culturale?**

1. Che dati raccolti come quelli degli annali, ovvero senza alcun aggravio di lavoro per il diabetologo, siano messi a disposizione in maniera elettronica del singolo diabetico.
2. Che il diabetologo ed il diabetico esplicitino meglio il loro contratto assistenziale non solo sugli obiettivi glicemici ma anche sulle complicanze.
3. Che i dati del diabetico, confrontati con il contratto assistenziale possono produrre un sistema di telemedicina che guidi il diabetico a migliorare la sua cura (*Self Case Management telematico*) mettendo in mano al diabetico degli indicatori semplici e chiari sulla gestione delle complicanze (equivalenti all'emoglobina glicosilata sul versante della glicemia).

In AMD partiamo avvantaggiati, visto che lo score Q rappresenta sicuramente una buona base di partenza a cui siamo già abituati<sup>(11)</sup>.

Come per gli Annali la misurazione qualità della assistenza è stata possibile grazie al coinvolgimento attivo della nostra comunità culturale e scientifica AMD, anche per il *Self Case Management telematico* è necessario lo stesso coinvolgimento.

So che si tratta di un progetto ambizioso che richiede conoscenza, coinvolgimento e fiducia in quello che si sta facendo, ma immaginate il vantaggio di cura che risulterebbe ai diabetici ed il risparmio economico per tutti quando questo sistema telematico entrerà in funzione. Tante funzioni organizzative di segreteria verrebbero fatte dal sistema elettronico sotto il controllo del diabetico stesso e noi medici avremmo più tempo per fare le cose nelle quali siamo insostituibili, scomparirebbe il timore di tralasciare chi ha più bisogno di cure invece di dedicare risorse ed energie a chi viene impropriamente e troppo spesso a bussare alla nostra porta. Potremmo dedicare

il nostro tempo a chi ne ha bisogno ed al momento in cui ne ha veramente bisogno. A parità di lavoro dell'intera équipe l'efficienza dei Centri di Diabetologia ne avrebbe un netto miglioramento ed è quello che AMD ci ha sempre aiutato a fare e che sono sicuro vorrà continuare a perseguire nel futuro.

**BIBLIOGRAFIA**

1. La Scuola di Formazione Continua AMD. [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la\\_scuola\\_amd/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/).
2. File Dati AMD, [http://infodiabetes.it/pages/annali\\_amd/](http://infodiabetes.it/pages/annali_amd/).
3. Cimino A, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Rossi MC, Pellegrini F, Vespasiani G. Annali AMD 2006: Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia. Associazione Medici Diabetologi, Roma 2007. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
4. Cimino A, De Bigontina G, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2007: Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia. Associazione Medici Diabetologi, Roma 2008. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
5. Cimino A, De Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2008: Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia. Associazione Medici Diabetologi, Roma 2009. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
6. Cimino A, De Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2009. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007). Associazione Medici Diabetologi, Roma 2006. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
7. Cimino A, De Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia. Associazione Medici Diabetologi, Roma 2011. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
8. Arcangeli A, Cimino A, Di Bartolo P, Fava D, Lovagnini Sher A, Meloncelli I, Mulas MF, Nicolucci A, Pellegrini F, Rocca A, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico, pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel Diabete di Tipo 2: gli anni 2005-2009 a confronto. Associazione Medici Diabetologi, Roma 2012. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
9. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient.
10. Clinics. Diabetes Care;31: 2166-2168, 2008.
11. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; on behalf of AMD-Annals-Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. Diabetic Med; 27: 1041-1048, 2010.
12. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A on behalf of the AMD-QUASAR Study Group. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. Diabetes Care; 34(2):347-52, 2011.
13. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, Kerr D, Ceriello A, De La Questa Mayor C, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. Diabetes Care; 33: 109-115, 2010.

## Il percorso di crescita della scuola di formazione permanente AMD nel biennio 2011-2013 all'interno di AMD formazione e del suo SGQ



L. Gentile<sup>1</sup>, S. Gentile<sup>2</sup>, M.R. Cavallo<sup>3</sup>, C.B. Giorda<sup>4</sup>, A. Ceriello<sup>5</sup>

gentile.asti@virgilio.it

<sup>1</sup> Direttore Scuola AMD; <sup>2</sup> Direttore CSR AMD; <sup>3</sup> Direttore Struttura semplice Area Qualità, ASL TO 3, Consulente per la certificazione di AMD Formazione; <sup>4</sup> Presidente AMD; <sup>5</sup> Vice-Presidente AMD

**Parole chiave:** Scuola di Formazione permanente AMD, AMD Formazione, Sistema gestione qualità

**Key words:** AMD permanent School of Continuing Education, AMD Formazione, Quality management system

Il Giornale di AMD, 2013;16:125-128

### Riassunto

Per agevolare la traduzione del Mandato assegnato per il biennio 2011-2013 dal CDN AMD al Gruppo Scuola, in attività coerenti, tracciabili e finalizzate al raggiungimento degli obiettivi indicati dal CDN AMD, la Direzione della Scuola AMD ha proposto la strutturazione all'interno del Direttivo Scuola di un modello organizzativo in sottogruppi di lavoro (Gruppo Certificazione, Albo, Sito AMD, Redazionale Scientifico), in grado di focalizzare l'attenzione su singoli e specifici ambiti di attività. La scelta strategica compiuta nella gestione del Gruppo Scuola e l'articolazione organizzativa in sottogruppi di lavoro con compiti specifici e con attività pianificate e formalizzate in un documento di sintesi come il Business Plan, assegnato a ciascun sottogruppo di lavoro Scuola, rende infatti più facilmente tracciabili le attività e permette una puntuale risposta alla richiesta di rendicontazione delle attività dal parte della Presidenza e del CDN AMD, dimostrandosi funzionale anche all'ottimizzazione della relazioni istituzionali intra-societarie.

Il superamento senza non conformità della visita ispettiva di AMD Formazione che si è tenuta a Torino il 23 febbraio 2013 ed il lusinghiero Report dell'Auditor dell'ente certificatore esterno, rappresenta l'evidenza del percorso evolutivo compiuto e la tangibile constatazione che AMD Formazione si è dimostrata in grado di progettare un sistema organizzativo finalizzato alla Qualità, ponendo in essere un Sistema di Gestione per la Qualità della attività formativa della Società Scientifica. Dalla sempre più consolidata consapevolezza dell'importanza del SGQ per AMD Formazione e per l'intera Società Scientifica e dalla evidenza della crescita delle competenze organizzative in un Sistema per la Qualità, si rende ipotizzabile che la metodologia adottata dal Gruppo Scuola, in sinergia con le altre componenti di AMD Formazione (Scuola di Formazione Permanente AMD, Segreteria ECM e Comitato Tecnico-Scientifico) possa rappresentare elemento esemplare e portante della possibile futura estensione della certificazione all'intera compagine societaria AMD.

### Summary

According to AMD (Associazione Medici Diabetologi) vision, the Permanent School of Continuing Education, the practical arm of AMD in training, aims to emphasize the specific and unique role of the Diabetologist and its own Team in a systemic and ethical vision, in order to improve, through education, the quality of life of people with diabetes, thus ensuring continuous improvement of medical care.

To facilitate the translation of the 2011-2013 mandate by the National Board (CDN AMD), the management of the AMD School of Continuing Education, decided to create four internal workgroups (Certification, Bulletin Board, Editorial Scientific, Web site AMD), assigning to each one specific objectives and the task to draw up a Business Plan of the activities.

Therefore, several products have been carried out: the renewal of AMD-Formazione Certification UNI EN ISO 9001:2008 edition for continuing medical education provider; the upgrade of its ISO certified quality management system, and numberless formative courses. All the performed activities meet the mandate of the National Board (CDN AMD), fulfill continuing medical education standards and requirements for certified quality, thus representing a fundamental opportunity for educational growth for the entire Scientific Society.

In occasione del XVIII Congresso Nazionale AMD di Rossano Calabro dal maggio 2011 è stato ratificato il nuovo CDN, con la Presidenza 2011-2013 di Carlo Bruno Giorda.

Il 5 agosto 2011 il Presidente Carlo Bruno Giorda e il CDN AMD hanno rinnovato la nomina di Direttore della Scuola di Formazione Permanente AMD a Luigi Gentile e formalizzato la composizione del Gruppo Scuola per il biennio 2011-2013 come riportato in tabella 1.

**Tabella 1.** Composizione del Gruppo Scuola per il biennio 2011-2013. DAIF = Dirigente AMD in formazione; SGQ = Sistema Gestione Qualità; CDN = Consiglio Direttivo Nazionale.

CARICA	DAL	COGNOME	NOME
Direttore	2009	Gentile	Luigi
Componente	2011	Assaloni	Roberta
Componente	2011	De Candia	Lorenzo
Componente	2011	De Francesco	Carmelo
Componente	2011	Giovannini	Celeste
Componente	2009	Visalli	Natalia
SGQ componente	2009	Ponzani	Paola
SGQ componente	2005	Tonutti	Laura
DAIF	2009	Agliandolo	Alberto
DAIF	2011	De Riu	Stefano
DAIF	2009	Guaita	Giacomo
DAIF	2009	La Penna	Giuliana
DAIF	2009	Michellini	Massimo
DAIF	2009	Scarpitta	Antonietta Maria
Referente CDN	2009	Marelli	Giuseppe

In occasione della riunione di insediamento del Gruppo Scuola del 3 settembre 2011 nella sede AMD di Roma, prontamente convocata, viene condiviso e recepito il mandato assegnato dal CDN AMD al Gruppo Scuola per il biennio 2011-2013 che, in continuità con quanto svolto nel biennio precedente, ha individuato obiettivi visibili in tabella 2.

**Tabella 2.** Mandato assegnato dal CDN AMD al Gruppo Scuola per il biennio 2011-2013.

Consolidare la semplificazione del percorso qualità mantenendo la certificazione
Progettare e realizzare attività coerentemente alla Mission di AMD e del Grande Progetto Subito!
Interpretare il ruolo di braccio tecnico per la Formazione AMD creando sinergie di azione con i Gruppi AMD
Effettuare il riesame dell'Albo Scuola al fine di garantire la progressione di carriera dei Formatori.

*Per agevolare la traduzione operativa in attività coerenti, tracciabili e finalizzate al raggiungimento degli obiettivi sopra indicati, il Direttore della Scuola ha proposto la strutturazione all'interno del Direttivo Scuola di un modello organizzativo in sottogruppi di lavoro, in grado di focalizzare l'attenzione su singoli e specifici ambiti di attività, riconoscendo le competenze e le attitudini dei singoli ma collocandole in una dimensione di gruppo e valorizzandole in una visione sinergica e di sistema, in una costante condivisione di valori e del metodo AMD all'interno del **Direttivo Scuola**.*

Per ogni sottogruppo formalizzato:

1. Gruppo Certificazione
2. Gruppo Albo
3. Gruppo Sito AMD
4. Gruppo Redazionale-Scientifico

sono stati pertanto proposti ed approvati i componenti ed assegnato un mandato di lavoro per il biennio 2011-2013 (verbale 03-09-2011).

La successiva azione posta in atto dal Direttore Scuola, con mail del 28 settembre 2011 rivolta a tutto il Direttivo è stata quella di richiedere formalmente a ciascun sottogruppo di voler predisporre entro la fine del mese di ottobre 2011, un business plan (BP) delle azioni che intendessero porre in atto, valorizzando il BP come strumento sintetico e condiviso di pianificazione delle attività necessarie a raggiungere gli obiettivi declinati nel mandato assegnato a ciascun sotto gruppo di lavoro.

Per agevolare la messa in comune da parte dell'intero Direttivo Scuola di quanto progettato, è stata convocata audioconferenza del Direttivo Scuola, nel corso della quale sono stati discussi i singoli BP e lo stato di avanzamento delle singole attività (verbale 23-12-2011).

La strutturazione organizzativa del Gruppo Scuola sovradescritta si è rivelata, come atteso, funzionale an-

che all'ottimizzazione della relazioni istituzionali intra-societarie nel momento in cui, a fronte della richiesta formulata dal Presidente AMD al Direttore Scuola di predisporre un report delle attività del gruppo Scuola, da presentare in occasione della riunione del Direttivo Nazionale di Torino del 24 maggio viene pienamente colta la grande opportunità fornita dall'assetto organizzativo del Direttivo Scuola.

La scelta strategica compiuta nella gestione del Gruppo Scuola e l'articolazione organizzativa in sottogruppi di lavoro con compiti specifici e con attività pianificate e formalizzate in un documento di sintesi come il BP, rende infatti più facilmente tracciabili le attività e permette una puntuale risposta alla richiesta di rendicontazione delle attività dal parte della Presidenza e del CDN AMD, come emerso in occasione della restituzione delle attività Scuola al CDN (presentazione del Direttore Scuola pubblicata sulla partizione Scuola del sito AMD) e come condiviso con l'intero Direttivo Scuola in occasione della riunione dello stesso del 24/05/2012 di Torino (verbale riunione Direttivo Scuola a Torino il 24-05-2012) e nella successiva audio riunione del Direttivo Scuola del 18/06/2012 (verbale audioriunione Direttivo Scuola del 18-06-2012).

Ma il momento in cui emerge con più forza il significato profondo della scelta strategica della Direzione Scuola per il biennio 2011-2013, in una VISIONE DI SISTEMA e di piena valorizzazione del SGQ di AMD Formazione è in occasione della Audioskype del 9 agosto 2012 del Gruppo SGQ, convocata dal Direttore Scuola in sinergia di intenti e di azione con il Consulente per la Certificazione, Maria Rita Cavallo, con l'obiettivo di programmare e pianificare le attività del riesame e nel corso della quale viene approvata la proposta congiunta di Luigi Gentile e di Maria Rita Cavallo di coinvolgere in questo fondamentale processo tutti i sottogruppi del Direttivo Scuola.

Cogliendo il suggerimento del Consulente per la certificazione, viene infatti definito in tale riunione che, valorizzando una modalità isorisorse come l'audio-riunione skype, si sarebbe provveduto all'effettuazione di una attività di audit interno per ciascun gruppo di lavoro, svolto dalla Consulente per la certificazione con apposita check list, con il coinvolgimento attivo del Gruppo SGQ a tutte le audio riunioni e alla valutazione da parte del Direttore Scuola dell'attività svolta e pianificata da ognuno dei gruppi (verbale audioskype del 09-08-2012).

La scelta strategica della Direzione Scuola, preventivamente condivisa con il Presidente AMD e con il Rappresentante del CDN ed esposta con l'intero Direttivo Scuola in apertura delle singole audioskype, (verbali delle rispettive audioskype) risponde infatti all'obiettivo sfidante di rendere partecipi e di aumentare il coinvolgimento di tutto il gruppo Scuola alla attività di riesame secondo il SGQ.

*La progettazione di un evento formativo dedicato e riservato ai membri del Direttivo Scuola a titolo "IL SISTEMA GESTIONE QUALITÀ DI AMD FORMAZIONE: una sfida, un'opportunità e uno strumento di miglioramento continuo" che si è tenuta a Torino il 23 febbraio 2013 e che si è posta come obiettivo generale quello di "riunire tutte le competenze e le professionalità del Direttivo della Scuola di Formazione AMD per effettuare un riesame del percorso effettuato, degli obiettivi raggiunti e delle azioni svolte, accrescendo la consapevolezza sul legame e sull'interdipendenza esistente tra le varie componenti di AMD Formazione e acquisendo una competenza più strutturata sul Sistema Gestione Qualità" e l'opportunità preziosa rappresentata dall'effettuazione in occasione di tale evento della visita ispettiva di AMD Formazione con il coinvolgimento attivo di tutto il Gruppo Scuola oltre ai riferimenti istituzionalmente ad essa deputati, costituisce momento di verifica, di sintesi dell'intero processo intrapreso con la nascita di AMD Formazione dell'ottobre 2010 per volontà dell'allora Presidente AMD Prof. Sandro Gentile e di crescita di tutte le componenti di AMD Formazione: la **Scuola di Formazione Permanente AMD**, la **Segreteria ECM** ed il **Comitato Tecnico-Scientifico**, coordinato dal Prof. Domenico Cucinotta.*

Il superamento senza non conformità della visita ispettiva di AMD Formazione che si è tenuta a Torino il 23 febbraio 2013 ed il lusinghiero Report dell'Auditor dell'ente certificatore esterno, rappresenta l'evidenza del percorso evolutivo compiuto e la tangibile constatazione che AMD Formazione si è dimostrata in grado di progettare un sistema organizzativo finalizzato alla Qualità, ponendo in essere un Sistema di Gestione per la Qualità della attività formativa della Società Scientifica. Dalla sempre più consolidata consapevolezza dell'importanza del SGQ per AMD Formazione e per l'intera Società Scientifica e dalla evidenza della crescita delle competenze organizzative in un Sistema per la Qualità, si rende ipotizzabile che la metodologia adottata dal Gruppo Scuola, in sinergia con le altre componenti di AMD Formazione (Scuola di Formazione Permanente AMD, Segreteria ECM e Comitato Tecnico-Scientifico) possa rappresentare elemento esemplare e portante della possibile futura estensione della certificazione all'intera compagine societaria AMD.

Fin qui la cronaca puntuale del percorso fatto dal Gruppo Scuola nell'ultimo biennio, Scuola AMD che, ricordiamolo, come da Statuto, è un gruppo permanente a statuto e rappresenta il braccio operativo di AMD in ambito di Formazione. Oltre a questo è un gruppo che raccoglie intorno a sé il meglio della Società Scientifica, per partecipato entusiasmo, senso di appartenenza societaria e diffusione capillare in ogni regione dei suoi formatori di vario grado. Basta entrare nel sito AMD per cogliere l'organizzazione del gruppo, le regole del suo funzionamento, del suo manuale operativo e l'articolazione della progressione di carriera. Lungo la sua storia, si è confrontato con cambiamenti a vario livello, con l'avvicinarsi delle Presidenze, del contesto e delle regole.

Nel 2010 AMD si è dovuta confrontare con una scelta epocale dettata dal Ministero e dal suo braccio operativo in campo formativo, l'AGENAS: i soggetti tradizionalmente impegnati in attività formative potevano diventare essi stessi soggetti responsabili dell'erogazione dei crediti formativi, acquisendo la qualifica di *Provider*, senza più dipendere da agenzie di servizi e dal Ministero. Per farlo dovevano assumere un assetto compatibile con la funzione da svolgere e i naturali candidati a questo ruolo erano le Società Scientifiche, specie quelle di una certa valenza. Come avrebbe potuto AMD rinnegare la naturale vocazione alla formazione? Naturale per identità culturale, per funzione collegata all'attività clinica svolta dai suoi soci, per struttura già organizzata e dotata di una Scuola di Formazione permanente, per essere già certificate e, non da ultimo, per continuare ad avere un ruolo da leader rispetto ad altri soggetti dell'area, per altro in un momento in cui altri competitors si affacciavano sulle scenario endocrino-metabolico decisi a contendere questa *leadership* ad AMD.

La scelta di diventare *Provider* formativo, sebbene obbligata per i motivi detti, è stata difficile e non priva di difficoltà e ricorderete è stata annunciata, fresca di comunicazione, nella lettura del Presidente in apertura del Congresso AMD di Rossano nel 2011.

Naturalmente acquisire e mantenere questa qualifica ha comportato una riorganizzazione del Gruppo Scuola e la nascita di **AMD Formazione**, come diretta gemmazione del CDN di AMD. Ma perché tutto questo è avvenuto nel Gruppo Scuola? La risposta è semplice ed evidente: dove se non nel gruppo Scuola? Quali altre componenti di AMD avrebbero potuto raccogliere questa sfida e questa opportunità? Ecco quindi che la Scuola con il suo Sistema Gestione Qualità e la sua certificazione evolvono in una nuova forma e AMD stessa diventa garante del SGQ, diventando **AMD Formazione** con al suo interno la Scuola, insieme alla Segreteria ECM e al Comitato Tecnico-Scientifico. Una crescita ed una evoluzione quindi che ha portato tra l'altro ad incrementare competenze ed opportunità della Segreteria ECM di Roma, dove Cristina Ferrero e Simona Martuscelli hanno saputo garantire efficienza e puntualità a questa crescita: AMD Formazione, di cui è garante il Presidente di AMD. Oggi il Direttore della Scuola è anche il Referente per la Qualità ed il Rappresentante della Direzione di AMD, cioè del Presidente. Cari amici, badate bene che le figure di Referente per la Qualità e Rappresentante della Direzione non sono il frutto di un sogno di mezza estate ma rappresentano dirette e puntuali indicazioni dettate da AGENAS, quindi sono la risposta immediata alla norma e contemporaneamente rappresentano la garanzia del mantenimento di un preciso volere societario, incentrato sul SGQ. Forse i più giovani non ricordano che in AMD è nata, con disegno assolutamente anticipatorio sui tempi e sulle regole istituzionali, il culto della Qualità, tema sul quale AMD ha lavorato moltissimo

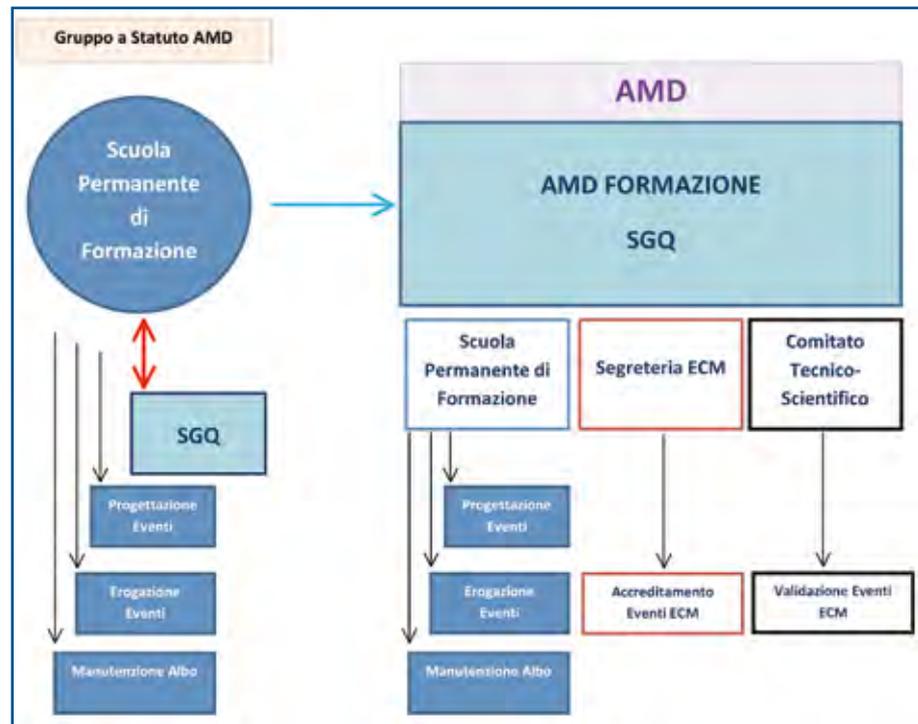


Figura 1. Rappresentazione grafica schematica dell'evoluzione della Scuola di Formazione Permanente AMD in AMD Formazione e relative funzioni. SGQ = Sistema Gestione Qualità; ECM = Educazione Continua in Medicina.

negli anni passati, parlando di Accredimento Professionale, prima ancora che si diffondessero i principi dell'Accreditamento Istituzionale.

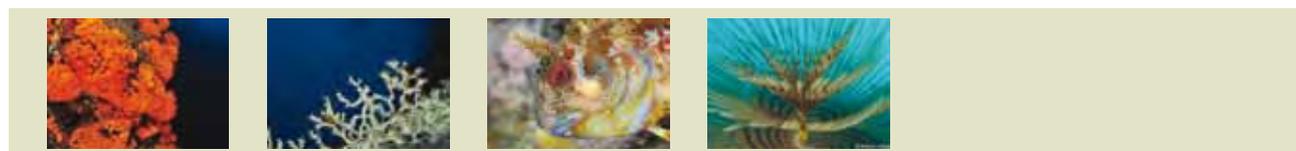
È quindi su queste basi e più che mai nel solco di una naturale vocazione e di una consolidata tradizione che AMD è oggi *Provider* formativo, dotata di un solido sistema di controllo della Qualità del funzionamento dei propri organi e dei prodotti formativi che ne scaturiscono.

È su queste basi che AMD è guardata con rispetto e considerazione e, forse, con un pizzico di invidia da quanti non hanno fatto il suo percorso, costruito sulla volontà di crescere e migliorare, mettendosi sempre in gioco e buttando sempre il cuore oltre l'ostacolo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. La Scuola 2011-2013. Lettera di presentazione e benvenuto del nuovo CD Scuola ai Formatori 2011-2013.
2. <http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/>

3. Rendicontazione attività del primo anno del Gruppo Scuola di Formazione (2011-2013) [http://www.aemmedi.it/files/la\\_scuola\\_AMD/L\\_Gentile\\_Presentazione\\_att\\_Scuola\\_CDN\\_AMD\\_Torino\\_2405\\_2012.pdf](http://www.aemmedi.it/files/la_scuola_AMD/L_Gentile_Presentazione_att_Scuola_CDN_AMD_Torino_2405_2012.pdf)
4. Quale ruolo della formazione per migliorare la qualità dell'assistenza diabetologica? L. Gentile (Tratto da M.D. webTV) <http://www.infomedica.com/webcasts/2011/Aemmedi/gentile.html>
5. La Scuola AMD: comunicazione [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la\\_scuola\\_amd:\\_comunicazione/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd:_comunicazione/)
6. Politica e obiettivi per la qualità (rev. 2) [http://www.aemmedi.it/files/la\\_scuola\\_AMD/S\\_AMD\\_001\\_rev\\_0.pdf](http://www.aemmedi.it/files/la_scuola_AMD/S_AMD_001_rev_0.pdf)
7. Manuale del sistema di gestione per la qualità (norma UNI EN ISO 9001:2008) [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la\\_scuola\\_amd/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/)
8. Rinnovo Certificazione Scuola. [http://www.aemmedi.it/files/la\\_scuola\\_AMD/03\\_Rinnovo\\_certificazione\\_%20scuola\\_20%20febbraio%202010.pdf](http://www.aemmedi.it/files/la_scuola_AMD/03_Rinnovo_certificazione_%20scuola_20%20febbraio%202010.pdf)
9. Vademecum. [http://www.aemmedi.it/files/la\\_scuola\\_AMD/vademecum\\_scuola\\_2008.pdf](http://www.aemmedi.it/files/la_scuola_AMD/vademecum_scuola_2008.pdf)



## Lo studio START DIAB: descrizione del campione e trattamento all'arruolamento



S. Gentile a nome del Gruppo di Studio START DIAB\*

sandro.gentile1@gmail.com

Dipartimento Medico-Chirurgico di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** Diabete mellito tipo 2, Trattamento, Inerzia terapeutica, Secondary failure

**Key words:** Type 2 Diabetes, Treatment, Therapeutic Inertia, Secondary failure

Il Giornale di AMD, 2013;16:129-137

### Riassunto

Raggiungere e mantenere i livelli di HbA1c al di sotto di 6,5% nella cura del diabete mellito (DM) è considerato un obiettivo di primaria importanza per ridurre i danni delle complicanze micro e macro vascolari ed i risultati sono tanto migliori quanto più precocemente i target vengono raggiunti rispetto al momento della diagnosi. Lo studio START DIAB è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, promosso e coordinato dalla Fondazione AMD, che ha coinvolto 52 Centri della Rete di Ricerca AMD, omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale, che si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico del diabetologo nella gestione dei pazienti con DM2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali ed in scompenso metabolico (HbA1c > 7,5%), ovvero di verificare se e come viene instaurata una modifica della terapia farmacologica e se e come il compenso viene raggiunto. Lo studio prevede due fasi: valutazione ed arruolamento ed una fase di follow-up della durata di sei mesi, con registrazione dei dati al tempo zero (T0), a tre mesi (T3) e sei mesi (T6). Vengono qui presentati i dati della prima fase dello studio. Nella valutazione delle responsabilità del mancato controllo metabolico dei 2536 diabetici arruolati si possono identificare tre macroaree: una propria dalla storia naturale della malattia (32.2%), le altre pertinenti alle responsabilità del paziente (76.5%) e del clinico (10.1%). Da quest'analisi emerge come vi siano problemi di inerzia terapeutica (IT) in un numero rilevante di diabetologi. Le cause di IT sono molteplici ed essenzialmente legate alla scarsa propensione dei professionisti al cambiamento, all'organizzazione delle cure ed alla disponibilità delle terapie. Per queste ultime i nostri dati non mostrano un calo sostanziale della prescrizione di sulfoniluree e l'utilizzo dell'insulina è scarso senza giustificate motivazioni.

Viceversa, l'incremento significativo delle prescrizioni di pioglitazone e di incretine è verosimilmente legato alla virtuale mancanza di rischio di ipoglicemia e, almeno per le incretine, all'effetto neutro/favorevole sul peso corporeo. In questo senso, tanto gli inibitori delle DPP-4 che gli analoghi del GLP1 rappresentano un importante strumento per contrastare l'IT o, almeno, la componente dell'IT legata al timore di ipoglicemie e di aumento del peso corporeo. I risultati dello studio sembrano confermare che la propensione al trattamento del DM2 è ostacolata in modo evidente da vari condizionamenti, legati a problematiche di tipo culturale e organizzativo che si frappongono al raggiungimento del controllo glicemico ottimale in molti pazienti. Su queste problematiche vanno indirizzate specifiche azioni per migliorare gli esiti della malattia.

### Summary

Achieving and maintaining HbA1c levels below 6.5% in the treatment of diabetes mellitus is a primary objective to reduce the damage of the micro and macro vascular complications and the results are much better than earlier targets are achieved than at the time of diagnosis. The study aimed to observe and describe the therapeutic approach of diabetologists in the management of patients with type 2 diabetes (T2DM) treated with oral hypoglycemic drugs and in poor metabolic control (HbA1c > 7.5%), and also to assess whether and how triggers a change of drug therapy and whether and how the compensation is reached. The START DIAB is an observational prospective, multicenter, study promoted and coordinated by the AMD Foundation, which involved 52 Diabetes Units of the Research Network AMD distributed throughout the country. The study consisted of two phases: assessment and engagement phase and a follow-up period of six months, with data logging at time

#### \* Gruppo di Studio START DIAB

Carlo Giorda, Gennaro Gadaleta Caldarola, Alberto Serra, Claudio Ventura, Francesco Saverio Floridi, Riccardo Candido, Franco Gregorio, Rosa Campione, Gianclaudio Allegra, Gaspare Cordaro, Giovanni Galluzzo, Gianfranco Cuzari, Carmelo De Francesco, Saverio Fatone, Pantaleo Daniele, Salvatore Marco Rizzello, Gaudenzio Stagno, Gianraimondo Morico, Miryam Ciotola, Antonio Cimino, Paolo Desenzani, Giuseppina Zaltieri, Brunella Stara, Cesare Valsecchi, Antonio Nieddu, Fabrizio Querci, Giuseppe Marelli, Vito Antonio Ladiana, Mario Manunta, Vincenzo Armentano, Maria Antonella Ferraro, Celestino Giovannini, Marco Giordano, Maria Luisa Spina, Ferruccio D'Incau, Francesco Golia, Emilia Martedì, Cristina Romano, Angelo Corda, Giancarlo Tonolo, Fabio Celletti, Stefania Casaldi, Raffaele Scalpone, Cesare Vincenti, Elisa Nada, Antonio Ceriello, Sandro Gentile.

zero (T0), three months (T3) and six months (T6). Data presented explore the results of the first phase of the study. In the assessment of responsibility for failure to metabolic control of the 2536 diabetic subjects enrolled can be identified three main areas: its own natural history of the disease (32.2%), relevant responsibilities of the patient (76.5%) and clinical responsibilities (10.1%) and for a significant number of diabetologists there are problems of therapeutic inertia (TI). The causes of clinical inertia are multifactorial, and include providers' attitudes and beliefs, the system of care, patients' preferences, and available treatments. For treatments we observed a not a substantial decrease in the prescription of sulfonylureas and insulin use is low. While the significant increase in prescriptions of pioglitazone and incretins is related to the virtual absence of risk of hypoglycemia and, at least for incretin, to a neutral / positive effect on body weight. The incretin-based therapies represent a new potential goal-oriented treatment approach. Results of the study seem to confirm that the propensity for the treatment of T2DM is clearly hampered by constraints related to the fear of hypoglycemia and weight gain. However, this analysis found a number of issues of cultural and organizational nature that hinder the achievement of optimal glycemic control in many patients. Finally on these should be addressed specific actions to improve disease outcomes.

## Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una malattia cronica, evolutiva e sistemica ad andamento epidemiologico crescente a livello planetario<sup>(1)</sup>. La sua gestione necessita di una adeguata organizzazione del sistema di cura, legata alle molteplici complicanze d'organo che investono competenze e livelli assistenziali diversi<sup>(2)</sup>. L'allungamento della vita media, il cambiamento degli stili di vita e la costante crescita nel numero di soggetti affetti che ne deriva, configurano un quadro di impegno economico e gestionale per il sistema sanitario di notevole impatto, destinato purtroppo a crescere rapidamente<sup>(3,4)</sup>.

Le strategie per fronteggiare quella che può essere definita una vera e propria emergenza sanitaria di tipo pandemico del DM prevedono una riorganizzazione del sistema di cura ed un uso appropriato delle evidenze scientifiche<sup>(5)</sup>.

Il trattamento precoce ed a target del DM riduce significativamente il rischio di complicanze e migliora la prognosi<sup>(6-9)</sup>. Per ottenere questo risultato è necessario raggiungere precocemente livelli ottimali di HbA1c e mantenerli nel tempo. Viceversa, i soggetti non trattati tempestivamente sono destinati per sempre a una prognosi peggiore, con un maggior rischio di complicanze e quindi con costi elevati sia assistenziali sia in termini di salute e qualità della vita. Il follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggerisce che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete è associato ad una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari<sup>(10-12)</sup>. Un va-

lore di HbA1c pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile in soggetti adulti con DM, per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari<sup>(11,13)</sup>. L'andamento cronico e progressivo del diabete necessita di un controllo costante del grado di compenso, nonché dell'adozione di misure terapeutiche di volta in volta adeguate all'andamento della malattia<sup>(14)</sup>.

Viceversa, i dati dell'ACCORD, dell'ADVANCE e del VADT dimostrano che tentare di ottimizzare il compenso tardivamente, vale a dire dopo 8-10 anni di malattia mal controllata ed in soggetti che abbiano già avuto eventi cardio-vascolari peggiora la prognosi ed accresce il rischio di mortalità<sup>(15)</sup>.

Il messaggio che deriva dai grandi trials è chiaro: la strada giusta non è far diminuire i valori di emoglobina glicata quando si è già assestata su valori non ottimali ma intervenire tempestivamente e intensivamente fin dal momento della diagnosi o comunque alla presa in carico del paziente. Se la diagnosi di diabete è stata formulata in precedenza, è opportuno riesaminare sistematicamente il trattamento iniziale e il grado di compenso glicemico. In altri termini, vanno messe in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate al raggiungimento, fin dai primi mesi di trattamento, del target di buon compenso previsto dagli Standard Italiani di Cura<sup>(16)</sup>, senza incorrere in ipoglicemie e creando una memoria metabolica positiva che garantisce un miglior controllo della malattia nel tempo<sup>(17)</sup>.

La valutazione della percentuale di diabetici che raggiungono i target raccomandati mostrano una evidente distanza tra gli assunti teorici e la pratica clinica<sup>(18-21)</sup>. Molte possono essere le cause di questa distanza e l'inerzia terapeutica ne rappresenta verosimilmente una delle principali<sup>(22,23)</sup>. L'inerzia terapeutica è una delle maggiori barriere per una buona pratica clinica e per il raggiungimento di target terapeutici ottimali.

Il presente studio si inserisce nel contesto del macroprogetto SUBITO!, il programma quadriennale della diabetologia italiana più ampio (2009-2013), che ha come obiettivo principale il miglioramento del compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico il più tempestivamente possibile, al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni<sup>(24)</sup>.

Lo studio si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico del diabetologo nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso metabolico, ovvero di verificare se e come viene instaurata una modifica della terapia farmacologica per correggere lo scompenso metabolico ed ancora se e come tale compenso viene raggiunto.

## Materiali e metodi

Lo studio START DIAB è uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, promosso e coordinato dalla

Fondazione AMD, che coinvolge 52 Centri della Rete di ricerca AMD, omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale, selezionati secondo indicatori di efficienza previsti nel Manuale di Qualità della Fondazione AMD ed aderenti alla Rete di Ricerca AMD<sup>(25)</sup>. Lo studio prevede due fasi: valutazione ed arruolamento iniziata a febbraio 2011 e durata sei mesi ed una fase di follow-up della durata di altri sei mesi. Nella fase di arruolamento e di follow-up sono stati registrati parametri ematochimici, complicanze, eventi, interventi medici preordinati ed aggiuntivi in condizioni di *usual care*, vale a dire senza fare riferimento ad una flow-chart decisionale di intervento preordinata.

La diagnosi di DM tipo 2 è stata posta in accordo con i criteri definiti dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2009-2010<sup>(16)</sup>.

L'approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico locale è stata ottenuta in tutti i Centri coinvolti.

## Obiettivi dello studio

**Obiettivo Primario.** Lo studio si propone di osservare e descrivere l'atteggiamento terapeutico dei diabetologi nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso metabolico.

In particolare, l'obiettivo principale è verificare se, in pazienti diabetici che presentano  $HbA1c \geq 7\%$ , viene instaurata una modifica della terapia farmacologica già in atto, per correggere lo scompenso metabolico e se tale compenso viene ottenuto. Il protocollo di studio prevedeva la registrazione dei dati all'arruolamento (T0), dopo 3 (T3) e 6 mesi (T6).

**Obiettivi Secondari.** Valutare le modifiche rispetto al basale di:

- profilo lipidico (Colesterolo Totale, Trigliceridi, C-HDL, C-LDL); Pressione arteriosa (PA); body mass Index (BMI:  $kg/m^2$ ) e creatinina (Cre; mg/dl)
- incidenza di infarto-angina-rivascolarizzazione, amputazioni diabetiche, TIA-Ictus
- incidenza di reazioni avverse riconducibili (direttamente o indirettamente) alla terapia antidiabetica orale
- numero di interventi medici (diabetologici e specialistici) registrati nell'intervallo tra le visite previste dal protocollo.

## Criteri di inclusione

Sono reclutati consecutivamente tutti i soggetti ambosessi con diabete di tipo 2 afferenti ai centri aderenti allo studio con le seguenti caratteristiche:

- età  $\geq$  di 18 anni
- scompenso glicometabolico ( $HbA1c \geq 7\%$ )
- con almeno un trattamento antidiabetico orale in corso o pregresso
- non in trattamento con insulina al momento dell'arruolamento

- con almeno un 3 mesi di storia clinica registrata negli archivi del diabetologo
- che hanno dato il proprio consenso informato scritto a partecipare alla ricerca e al trattamento dei dati personali

La prescrizione di insulina al momento del reclutamento o durante lo studio, non è stato motivo di esclusione del paziente.

## Criteri esclusione

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- Diabete tipo 1
- Diabete gestazionale
- Pazienti in sola terapia dietetica dalla diagnosi e mai trattati in precedenza con antidiabetici orali
- Terapia con insulina in atto
- Pazienti con scompenso grave e con sintomi
- Presenza di gravi complicanze evolutive diabetiche in atto (dialisi, insufficienza renale cronica con creatinina  $> 2,5$  mg/dl, cecità da retinopatia diabetica o retinopatia proliferante mono o bilaterale, insufficienza cardiaca (classe NYHA 1-4), ulcera attiva in piede diabetico e/o pregressa amputazione, necessità di allettamento permanente
- Malattie concomitanti gravi che a giudizio del ricercatore limitano fortemente l'aspettativa di vita del paziente
- Condizioni cliniche e/o mentali e/o logistiche che a giudizio del diabetologo rendono difficile o impossibile la corretta gestione della malattia

## Gestione dei dati

Per lo studio è stato predisposto un sito internet con accesso controllato mediante username/password. I dati osservati dai medici aderenti allo studio sono stati raccolti in un'apposita scheda raccolta dati (CRF) elettronica.

## Analisi statistica

Le analisi statistiche effettuate sono state eseguite utilizzando il software statistico SAS®.

Per le variabili continue (età, BMI, dati ematochimici, pressione arteriosa, etc.) sono stati calcolati media, deviazione standard, minimo e massimo, mediana e quartili; i dati qualitativi e categorici sono stati illustrati tramite tabelle di frequenza (n,%) nelle quali le percentuali sono state calcolate sul totale dei pazienti rispondenti, escludendo pertanto i dati mancanti dai rispettivi denominatori. I dati sono stati stratificati per area geografica al fine di evidenziare eventuali sbilanciamenti nella popolazione osservata. Differenze nei principali parametri per area geografica sono stati testati con il test Chi-quadrato se variabili qualitative (obesità sì/no,

complicanze si/no) e con l'analisi della varianza per variabili quantitative quali l'età.

Prima dell'analisi, i dati raccolti sono stati cleanati e ne è stata verificata la consistenza. In fase intermedia dello studio sono state effettuate due verifiche dei dati inseriti con emissione di *queries* di verifica per i ricercatori.

Complessivamente sono stati reclutati 2597 pazienti dei quali 2536 (98.7%) pazienti idonei per le analisi relative al reclutamento.

Il test Chi-quadrato è stato utilizzato per verificare anche le differenze nelle prescrizioni dei farmaci prima e dopo la visita basale. Per i test la soglia della significatività è stata posta a  $p=0.05$ .

## Risultati

I Centri che hanno ottenuto l'approvazione del protocollo dai rispettivi Comitati Etici ed hanno fattivamente partecipato allo studio sono stati 45 (Tabella 1). Essi hanno complessivamente reclutato 2536 pazienti analizzabili statisticamente: 50.6% residenti al sud e isole, 30.5% al nord e il 18.9% al centro Italia.

## Caratteristiche generali

Le caratteristiche generali della casistica di studiata sono sintetizzate nella Tabella 1. Più in dettaglio, il rapporto M/F era 1.15 e l'età media di 65.6 ( $\pm 10.1$ ) anni per i maschi e 63.6 ( $\pm 10.4$ ) per le femmine. La popolazione complessivamente era leggermente più anziana al centro (65.6  $\pm$  10.6 anni) e al nord (65.2  $\pm$  10.5 anni) rispetto al sud (63.9  $\pm$  10.0 anni), sebbene in modo non clinicamente rilevante: l'85.6% dei soggetti aveva dai 50 agli 80 anni (Figura 1).

L'84.6% era in sovrappeso e il 42.7% era obeso: i pazienti del sud risultavano obesi nel 47.4% dei casi, al nord nell'40.4% e al centro nell' 33.8% (chi-quadrato:  $p<0.0001$ ). Per il 7.3% dei pazienti la diagnosi di diabete

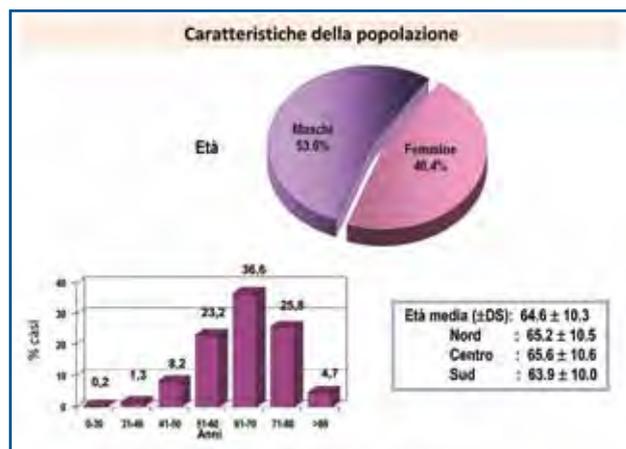


Figura 1. Descrizione della casistica per sesso ed età (% ,  $M \pm DS$  e *de-cad*).

Tabella 1. Elenco dei Centri partecipanti allo studio.

Codice Centro	Struttura	Città	Responsabile Studio
1	Ospedale maggiore di Chieri	Chieri (TO)	Carlo Giorda
3	Ospedale di Circolo Fondazione Macchi	Cittiglio - Varese	Gennaro Gadaleta Calderola
7	Ospedali riuniti Anzio-Nettuno	Anzio (RM)	Alberto Serra
8	Ospedale Israelitico Roma	Roma	Claudio Ventura
9	ACISMOM - Osp.S.Giovanni Battista	Roma	Francesco Saverio Floridi
10	ASS1 Triestina	Trieste	Riccardo Candido
13	Ospedale E. Profili	Fabriano	Franco Gregorio
17	ASP Catania	Bronte	Rosa Campione
18	PO Guadagna	Palermo	Gianclaudio Allegra
20	ASP 3 Catania - Poliamb. Ramacca	Ramacca	Gaspere Cordaro
21	Osp. San Giacomo d'Altopasso	Licata	Giovanni Galluzzo
23	Poliambulatorio Sant'Alessio Siculo	Gaggi (ME)	Gianfranco Cuzari
24	Az. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte	Messina	Carmelo De Francesco
27	Ospedale di Pietà	Ruvo di Puglia	Saverio Fatone
28	Distretto Sanitario Campi Salentina	Campi Salentina (LE)	Pantaleo Daniele
29	Poliambulatorio Latiano (dist. Mesagne)	Latiano	Salvatore Marco Rizzello
33	Distretto Sanitario Palmi	Palmi (RC)	Gaudenzio Stagno
35	ASUR Marche zona territoriale 8	Civitanova Marche	Gianraimondo Morico
37	CAD Centro Assistenza Diabetica	Napoli	Miryam Ciotola
39	SPEDALI CIVILI DI BRESCIA	Brescia	Antonio Cimino
40	PO Montichiari	Montichiari	Paolo Desenzani
41	Ospedale Sant'Orsola	Brescia	Giuseppina Zaltieri
42	Azienda ospedale civile Legnano	Corsico (MI)	Brunella Stara
43	Ospedale Maggiore di Crema	Crema	Cesare Valsecchi
45	Policlinico Sassaese	Sassari	Antonio Nieddu
46	PO Presenti Fenaroli	Alzano Lombardo	Fabrizio Querci
47	AO Desio e Vimercate	Desio	Giuseppe Marelli
50	Casa di cura Villa Verde	Taranto	Vito Antonio Ladiana
51	Casa di Cure Triolo Zanca	Palermo	Mario Manunta
52	Distretto sanitario 29 -ASL NA1 centro	Napoli	Vincenzo Armentano
53	PST Gallico	Gallico (RC)	Maria Antonella Ferraro
54	ASP5 Reggio C. polo sanitario nord	Reggio Calabria	Celestino Giovannini
55	Ambulatorio San Cataldo	San Cataldo (CL)	Marco Giordano
57	Az ospedaliera C. Poma	Asola	Maria Luisa Spina
59	Ospedale Santa Maria del Prato	Feltre	Ferruccio D'incau
60	Ospedale G.moscato	Aversa (NA)	Francesco Golia
61	Centro AID Portici	Portici (NA)	Emilia Martedi
63	Fondazione Macchi Varese	Varese	Cristina Romano
64	Ospedale Santa Barbara	Carbonia Iglesias	Angelo Corda
66	Seconda Università di Napoli	Napoli	Sandro Gentile
67	San Giovanni di Dio	Olbia (OT)	Giancarlo Tonolo
68	Ospedale Civile di Pontecorvo	Pontecorvo (FR)	Fabio Celletti
69	Ospedale civile di Anzio	Anzio (RM)	Stefania Casaldi
70	Studio Specialistico Medical Center	Frascati (RM)	Raffaele Scalpone
71	Distretto Socio Sanitario di Maglie	Maglie (LE)	Cesare Vincenti

**Tabella 2.** Caratteristiche descrittive della popolazione al momento del reclutamento. I dati sono espressi come media  $\pm$  SD e come percentuale, quando categorici.

Variabile	Frequenza (%) o Media $\pm$ DS
Casistica	
Maschi	53.6
Età (anni)	64.5 $\pm$ 10.3
<b>Area geografica</b>	
Nord	30.5
Centro	18.9
Sud	50.6
<b>Caratteristiche del diabete</b>	
Nuova diagnosi ( $\leq$ 1 anno)	7.3
Durata malattia (anni)	10.0 $\pm$ 7.4
Complicanze (%)	30.4
Retinopatia	14.8
Nefropatia	13.1
Neuropatia	10.7
<b>Parametri antropometrici e patologie associate</b>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 $\pm$ 5.3
Pressione A (mm Hg)	135 $\pm$ 16.4
Pressione A diastolica (mm Hg)	79 $\pm$ 8.2
Complicanze cardiovascolari (%)	13.7
TIA (%)	3.2
Angina (%)	2.6
Infarto (%)	5.7
Rivascolarizzazione (%)	6.6
Neoplasie (%)	3.2
<b>Parametri biochimici</b>	
Emoglobina glicata (%,* )	8.0 $\pm$ 1.0
Colesterolo totale (mg/dl)	183.2 $\pm$ 38.3
Colesterolo HDL (mg/dl)	48.3 $\pm$ 12.0
Colesterolo LDL (mg/dl)	105.0 $\pm$ 34.7
Trigliceridi (mg/dl)	147.7 $\pm$ 73.6
Creatinina (mg/dl)	0.9 $\pm$ 0.6
<b>Farmaci in corso al momento della visita basale (%) per la patologia di base (**)</b>	
Metformina	86.2
Sulfaniluree	44.4
Glitazoni	12.1
Acarbose	3.2
Incretine	13.4
Repaglinide	11.0
Insulina (**)	-
<b>Farmaci in corso al momento della visita basale patologie cardiovascolari</b>	
Farmaci in uso (%)	80.6
Antipertensivi	83.6
Antidislipidemici	67.6
Antiaggreganti/Anticoagulanti	50.9

(\*) criterio di inclusione è emoglobina glicata  $\geq$ 7%

(\*\*) pazienti con insulina in corso al reclutamento erano esclusi dallo studio

era stata formulata entro 1 anno, mentre il tempo medio di malattia complessivamente era di 10.0  $\pm$  7.6 anni (range interquartile 4-14; mediana 9). I pazienti presentavano valori pressori fuori norma nel 50.5% dei casi.

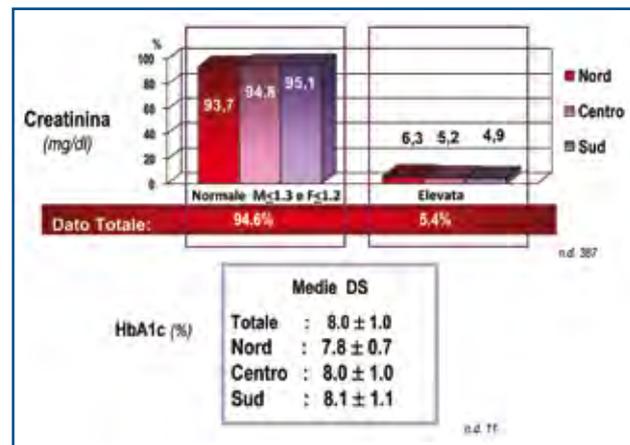
## Complicanze

Il 30.4% dei pazienti presentava almeno una complicanza del diabete: retinopatia nel 14.8%, nefropatia nel 13.1%, neuropatia nel 10.7% (Tabella 2) ed in generale la frequenza dei soggetti con complicanze diabetiche è risultata superiore al centro (38.1%), seguito dal sud (29.9%), e inferiore ancora al nord (26.3%). (Chi-quadrato:  $p < 0.0001$ ).

I pazienti presentavano pregressi eventi cardiovascolari nel 13.7% dei casi e, in particolare, rivascolarizzazione nel 6.6%, infarto del miocardio nel 5.7%, TIA nel 3.2% e angina nel 2.6%. Il 3.2% aveva avuto una diagnosi di neoplasia.

## Dati di laboratorio

I trigliceridi risultavano fuori dalla norma nel 39.2% dei pazienti (valori normali  $\leq$ 150mg/dl), il colesterolo totale nel 39.1% (valori normali  $\leq$ 190mg/dl), il colesterolo LDL nel 52.2% (valori normali  $<$ 100mg/dl), il colesterolo HDL nel 38.5%. I valori di creatinina e di HbA1c sono riportati in figura 2. I valori medi di creatinina non differiscono significativamente nelle varie aree geografiche.



**Figura 2.** Distribuzione (%) di creatininemia e HbA1c per area geografica.

## Interpretazione dello scompenso

Le spiegazioni più frequentemente fornite dai clinici circa i valori elevati di emoglobina sono state: stile di vita scorretto dei pazienti (SdV, 64.6%), probabile *secondary failure* (32.2%) e scarsa *compliance* (SCO, 15.3%) (Figura 3).



Figura 3. Motivazioni date dal diabetologo per il cattivo compenso dei pazienti arruolati nello studio e loro frequenza.

In generale, sono identificabili 3 tipologie nelle motivazioni per lo scempenso, che possono essere presenti singolarmente o associate.

Storia naturale della malattia: *secondary failure* (SF, 32.2%)

Atteggiamento del paziente (AP), definito da *eventi avversi/abbandono terapia* (4.4%), *sospensione spontanea della terapia* (4,3%), *SdV* (64.6%) e *SCO* (15,3%) per il 76.5% dei soggetti (spesso per un soggetto sono state riportate più motivazioni);

Responsabilità medica: *terapia variata dal MMG* (5.5%), *terapie concomitanti* (3.1%), *insufficiente azione terapeutica* (0.5%), *compenso in miglioramento* (0.5%), *valore accettabile per età* (0.5%) pari al 10.1%.

## Trattamento all'arruolamento

Nel 59.7% dei casi i pazienti arruolati erano in regime di politerapia, nel 38,5% in monoterapia e solo 1,9% non erano al momento in trattamento con alcun farmaco, pur essendo stati trattati con ipoglicemizzanti orali in precedenza, in accordo con i criteri di arruolamento.

Tabella 3. Motivo della NON modifica alla terapia (il questionario prevedeva più risposte per ciascun paziente).

	Pazienti (%)
Necessario più tempo per la terapia attuale	46.8
Paziente anziano/sufficiente il risultato raggiunto	13.9
Timore di ipoglicemie	15.7
Timore di aumento peso	8.9
Già in uso troppi farmaci	5.6
Paziente difficile, non si può ottenere di più	19.2
Assunzione non corretta della terapia	17.6
Sospensione della terapia da parte del paz.	4.0
Peggiorato lo stile di vita	44.7
Terapia diabetogena concomitante (steroidi, ...)	5.3
Altro	5.7

Il trattamento ipoglicemizzante orale era stato instaurato da <3 mesi nell'1.8% dei casi, da 3-6 mesi in 16.2%, da 7-12 mesi 22.3%, da 1-2 anni in 21.9% e da oltre 2 anni in 37.7% dei soggetti arruolati.

I pazienti in trattamento con metformina erano 86.2%, quelli con sulfaniluree 44.4%, incretine 13.6% e glitazoni 12.1% (Tabella 4).

L'80.6% dei soggetti al momento della visita di arruolamento assumeva almeno un trattamento per patologie cardiovascolari: il 67.4% antipertensivi, il 54.5% antidislipidici e il 41.0% antiaggreganti/anticoagulanti (Tabella 5).

## Modifiche del trattamento alla prima visita

A T0 la terapia è stata modificata nel 70.7% dei pazienti e nel 30.1% dei casi si trattava di una modifica del dosaggio, mentre nel 69.2% era una variazione nella combinazione farmacologica prescritta.

I motivi prevalentemente indicati dai clinici per giustificare una "non modifica" della terapia in atto sono stati: *necessario più tempo per gli effetti della terapia attuale*

Tabella 4. Confronto tra le terapie ipoglicemizzanti all'arruolamento e quelle prescritte a T0 (% casi), Variazione ( $\Delta$  %) e significatività delle differenze.

CLASSI FARMACEUTICHE	Terapia all'arruolamento	Terapia prescritta a T0	Variazione $\Delta$ (%)
	Casi %	Casi %	
Metformina	86.2	88.2	+2,32
Glibenclamide	20.9	17.0	-18,7
Glipizide	0.4	0.4	-
Gliquidone		0.0	-
Gliclazide	8.7	8.5	-2,3
Glimepiride	14.6	16.7	+14,4
Altra Sulfonilurea	0.1	0.1	-
Pioglitazone	12.1	23.2	+91,7
Acarbose	3.2	4.5	+40,6
Exenatide	1.3	2.9	+ 123,1
Sitagliptin	5.8	16.1	+ 177,6
Vildagliptin	3.1	6.9	+ 122,6
Liraglutide	2.1	4.1	+95,2
Saxagliptin	1.0	3.6	+ 260,0
FARMACI: AGGREGAZIONE PER MACROCLASSI			
	Terapia all'arruolamento	Terapia prescritta a T0	Significatività statistica p**
	Casi %	Casi %	
Metformina	86.2	88.2	0.0382
Sulfaniluree	44.4	42.5	<0.0001
Glitazoni	12.1	23.2	<0.0001
Acarbose	3.2	4.5	0.0229
Incretine	13.4	33.5	<0.0001
Repaglinide	11.0	13.4	<0.0001
Insulina	-	3.8	-

**Tabella 5.** Confronto tra le terapie cardiovascolari (classi di farmaci) all'arruolamento e prescritte a TO (% casi) e significatività delle differenze.

Terapie Cardio-Vascolari Classi di Farmaci	Arruolamento Casi %	Prescrizione TO Casi %	Significatività statistica p
Antipertensivi	83.6	82.9	n.s.
Antidislipidemici	67.6	74.5	<0.0001
Antiaggreganti/ Anticoagulanti	50.9	52.5	0.0351

(46.8%), peggiorato stile di vita (44.7%) e paziente difficile da cui non si può ottenere di più (19.2%), (Tabella 3).

Durante la visita al 3.8% dei pazienti viene prescritta insulina ex novo (Tabella 5), mentre la metformina resta il primo farmaco prescritto (86.2% vs 88.2%;  $p=0.0382$ ). Cresce significativamente rispetto al basale la prescrizione di incretine dal 13.4% al 33.5% ( $p<0.0001$ ) e dei glitazoni dal 12.1% al 23.2% ( $p<0.0001$ ) mentre per le sulfoniluree la riduzione è modesta, sebbene significativa ( $p<0.0001$ ), (Tabella 4).

L'80.6% dei soggetti al momento della visita assumeva una terapia per patologie cardiovascolari (Tabella 6): il 67.4% assumeva antipertensivi, il 54.4% antidislipidemici e il 41.0% antiaggreganti/anticoagulanti

Al momento della visita è stato confermato/prescritto un trattamento per patologie cardiovascolari nell'83.7% dei pazienti, registrando un significativo incremento delle prescrizioni solo per gli antidislipidemici (54.5% vs 62.4%;  $p<0.0001$ ) (Tabella 5).

## Discussione

Raggiungere e mantenere i livelli di HbA1c al di sotto di 6.5% nella cura del diabete mellito è considerato un obiettivo di primaria importanza per ridurre i danni delle complicanze micro- e macro-vascolari ed i risultati sono tanto migliori quanto più precocemente i target vengono raggiunti rispetto al momento della diagnosi<sup>(6-13)</sup>. Tuttavia, ottenere un controllo metabolico ottimale è ancora una sfida aperta per molti pazienti tipo 2, nonostante siano oggi disponibili numerose classi di farmaci potenti e sicuri. Il data base degli Annali AMD documenta come solo una percentuale vicina al 50% di diabetici tipo 2 raggiunga questo obiettivo e come un endpoint composito come buon livello di HbA1c, efficace controllo dei valori pressori e dei parametri lipidici sia raggiunto in una percentuale vicina al 5.5% dell'intera coorte<sup>(18, 26)</sup>. Molti fattori ostacolano il raggiungimento di questi obiettivi, come l'aderenza alle linee guida<sup>(27, 28)</sup>, la scarsa organizzazione delle cure secondo un percorso strutturato e condiviso tra medici di medicina generale e specialisti diabetologi<sup>(29)</sup>, la mancanza di un'organizzazione in team di molte strutture diabetologiche e la necessità di superare barriere come l'inerzia terapeutica. L'Associazione Medici Diabetologi ha lanciato il grande progetto della diabetologia italiana 2009-2013,

SUBITO! per modificare l'organizzazione delle cure in Italia<sup>(30)</sup>, producendo documenti di consenso sull'organizzazione delle cure in ospedale e sul territorio<sup>(31, 32)</sup> e proprie linee guida<sup>(33)</sup>, lanciando delle survey per valutare l'atteggiamento dei clinici e la loro propensione al trattamento precoce ed intensivo dei diabetici tipo 2<sup>(34-35)</sup>.

I risultati di queste survey indicano chiaramente che le principali barriere che si frappongono all'ottimizzazione delle cure ed alla loro implementazione precoce dipendono da problemi organizzativi e strutturali ma indicano anche che i diabetologi sono poco propensi a considerare appieno l'importanza dell'inerzia terapeutica<sup>(34-35)</sup>.

I risultati del presente studio sembrano confermare che la propensione al trattamento di diabetici tipo 2 è ostacolata in modo evidente da condizionamenti legati al timore delle ipoglicemie, all'aumento di peso ed al considerare poco opportuno aumentare le classi di farmaci ipoglicemizzanti orali per il conseguimento di un migliore controllo metabolico perché i diabetici assumono già troppi farmaci. Nella valutazione delle responsabilità del mancato controllo metabolico dei diabetici che vengono arruolati si possono identificare tre macroaree: una propria dalla storia naturale della malattia (*secondary failure*; STO), le altre pertinenti alle responsabilità del paziente (*eventi/abbandono terapia, stile di vita scorretto, scarsa compliance, sospensione spontanea*; PAZ) e quelle del clinico (*terapia variata dal MMG, Terapia concomitante, insufficiente azione terapeutica, compenso in miglioramento, valore accettabile per età*; DBL), rispettivamente pari al 32.2%, 76.5% e 10.1% (*per ogni paziente era possibile scegliere più opzioni*). È evidente come i diabetologi tendano ad identificare le responsabilità del cattivo controllo metabolico soprattutto nel paziente diabetico.

A conferma di questo dato sta anche il fatto che alla visita iniziale il 29.3% dei pazienti non hanno ricevuto alcuna variazione della terapia, sebbene fossero mal compensati e nel 46.8% di essi la motivazione era che quella terapia avesse *bisogno di più tempo* per risultare efficace. Va ricordato che il tempo minimo di durata delle terapie già in atto era all'arruolamento di 3 mesi, arrivando anche ad oltre 2 anni e come subito dopo il fattore tempo le motivazioni più frequenti fossero il *peggioramento dello stile di vita* dei pazienti (44.7%) e *paziente difficile* (19.2%). Le modifiche della precedente terapia apportate alla visita di arruolamento non hanno comportato una riduzione significativa dell'uso di secretagoghi né di acarbiosio ma quest'ultimo era utilizzato da un numero molto piccolo di pazienti. Viceversa vi è stato un notevole e significativo aumento nella nuova prescrizione di pioglitazone e di farmaci dell'asse incretinico. L'insulina è stata prescritta solo nel 3.8% dei diabetici scompensati.

Da quest'analisi risulta chiaro che vi siano problemi di inerzia terapeutica in un numero rilevante di diabetologi. Le cause dell'inerzia terapeutica sono molteplici ed essenzialmente ascrivibili alla propensione dei professionisti al cambiamento, all'organizzazione delle cure ed alla disponibilità delle terapie<sup>(36)</sup>. Ma la principale responsabilità resta dei professionisti e può riguardare incertezza del target da

raggiungere in particolari popolazioni di diabetici, mancanza di esperienza ad un approccio treat-to-target, sovrastima della propria aderenza alle linee guida<sup>(37)</sup>. Fattori organizzativi come mancanza di tempo, cattiva organizzazione di percorsi di gestione integrata e scarsa aderenza dei pazienti possono contribuire in modo notevole all'inerzia<sup>(38)</sup>. Anche il timore dell'ipoglicemia e dell'aumento di peso corporeo possono condizionare le scelte dei professionisti e provocare inerzia<sup>(39,40)</sup>. Tutti questi elementi sono stati oggetto delle survey di AMD<sup>(35,35)</sup> ed anche in questo studio concorrono in maniera apprezzabile all'inerzia terapeutica.

L'ipoglicemia è di gran lunga l'effetto collaterale del trattamento ipoglicemizzante più frequente e pesante per i diabetici, con un impatto notevole su mortalità, morbilità e qualità di vita<sup>(41)</sup>. Si calcola che un paziente diabetico tipo 2 su quattro, trattato con insulina da >5 anni abbia avuto almeno un episodio ipoglicemico severo e che il rischio di averne altri cresce con la durata del trattamento e con l'età<sup>(37)</sup>.

Anche il trattamento con sulfoniluree presenta un elevato rischio di ipoglicemie, sebbene meno elevato rispetto all'insulina, rispettivamente del 7% e 39%<sup>(42)</sup>. Anche grandi trials come ACCORD, ADVANCE e VADT hanno posto all'evidenza dei clinici il peso delle ipoglicemie<sup>(43,44)</sup>. Molti trattamenti ipoglicemizzanti si associano ad aumento di peso, come i segretagoghi, il pioglitazone e l'insulina. Per tale motivo nello studio DOWN il 50-55% dei *general practitioners* tendono a ritardare il più possibile la terapia insulinica fino a quando non diventava assolutamente indispensabile<sup>(45)</sup>.

Nel nostro studio risulta di non univoca interpretazione il fatto che non vi sia un calo sostanziale della prescrizione di sulfoniluree, sebbene questa categoria di farmaci sia gravata da un rischio ben noto di ipoglicemia e di aumento di peso, mentre è più chiara la motivazione dello scarso utilizzo dell'insulina.

Viceversa l'incremento significativo delle prescrizioni di pioglitazone<sup>(46)</sup> e di incretine è verosimilmente legato alla virtuale mancanza di rischio di ipoglicemia e, almeno per le incretine, all'effetto neutro/favorevole sul peso corporeo<sup>(47, 48)</sup>, sebbene il modesto aumento di peso prodotto dal pioglitazone sia ben controllabile.

In questo senso, tanto gli inibitori delle DPP-4 che gli analoghi del GLP1 rappresentano un importante strumento per contrastare l'inerzia terapeutica o, almeno, la componente dell'inerzia legata al timore di ipoglicemie e di aumento del peso corporeo.

Tuttavia, da questa analisi emergono una serie di problematiche di tipo culturale e organizzativo che si frappongono al raggiungimento del controllo glicemico ottimale in molti pazienti e su queste vanno indirizzate specifiche azioni per migliorare gli esiti della malattia.

*Un ringraziamento è dovuto a Takeda Italia SpA per il sostegno economico incondizionato che ha consentito la realizzazione dello studio START DIAB. Un grazie anche a QB GROUP SpA per il supporto tecnico organizzativo e statistico allo studio.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Mladovsky P, Allin S, Masseria C, et al. Health in the European Union. Trends and analysis. WHO – European Observatory on Health Systems and Policies, 2009. Observatory Studies Series n. 19. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics>.
2. Abegunde DO; Mathers CD; Adam T; Ortegón M; Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 8;370 (9603):1929-38, 2007.
3. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia (Germany)*, 45(7) pS13-7, Jul 2002.
4. Bruno G; Cavallo-Perin P, Costa G, Demaria M, Panero F, Petrelli A, Picariello R, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: the population-based Turin study, Italy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD*;22(8):684-90, 2012.
5. World Health Organization (WHO). Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO Global Report. Ginevra 2005. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en).
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 329 (14): 977-86, 1993.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 12;352(9131):837-53, 1998.
8. Gæde P, Pedersen O. Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes. Implications for long-Term Prognosis. *Diabetes*, 53 (suppl 3), S39-47, 2004.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*;358:580-91, 2008.
10. Pedersen O, Gæde PH: Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2-study. *Metabolism*; 52: 19-23, 2003.
11. Gæde P, Pedersen O: Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? *HormMetab Res*; 37 (suppl 1): 76-82, 2005.
12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*; 353:2643-2653, 2005.
13. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillion DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 22;353(25):2643-53, 2005.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 359:1577-1589, 2008.
15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale AM, Howard BV, Kirkman S, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 32(1):187-192, 2009.
16. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-

- AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*;21(4):302-14. Epub 2010 Sep 18, 2011.
17. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabet Med*; 24: 582-6, 2007.
  18. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G. On behalf of AMD-AnnalsStudy Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diab Med*, 27:9, 1041-48, 2010.
  19. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*;291:335-42, 2004.
  20. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, Narayan KM. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med.*;144(7):465-74, 2006.
  21. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB, Hoerger TJ, et al. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care.*;31(1):81-6. Epub 2007 Oct 12, 2008.
  22. Simon D. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: insights from the PANORAMA study in France. *Diabetes Metab.*; 38Suppl 3:S47-52, 2012.
  23. Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. *Advances in Patient Safety: Vol. 2, 2005* <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/advances/vol2/oconnor.pdf>.
  24. Suraci C, Mulas F, Rossi MC, Gentile S, Giorda CB. Management of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: what are the attitudes of physicians? A SUBITO!AMD survey on the early diabetes treatment in Italy. *Acta Diabetol*. 1. DOI 10.1007/s00592-012-0374-5, 2012.
  25. I Progetti della Rete di Ricerca AMD. [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/i\\_progetti\\_rete\\_di\\_ricerca/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/i_progetti_rete_di_ricerca/).
  26. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G. on behalf of the AMD AnnalsStudy Group. Baseline quality of care data from a quality improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care*. 31(11):2166-8, 2008.
  27. Giaccari A, Giorda CB, Riccardi G, De Micheli A, Bruno G, Monge L, Frontoni S. Evaluation of guidelines on diabetes medication. *Ann Intern Med*. 15;156(10):752-3, 2012.
  28. Giorda C, Picariello R, Nada, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Gnani R. The Impact of Adherence to Screening Guidelines and of Diabetes Clinics Referral on Morbidity and Mortality in Diabetes. *PLoS ONE*; 7(4) Epub 2012 Apr 3, 2012. [www.plosone.org](http://www.plosone.org).
  29. Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med*;23:377-83, 2006.
  30. Il GRANDE PROGETTO "SUBITO!" della DIABETOLOGIA ITALIANA (2009-2013). [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il\\_grande\\_progetto\\_subito!\\_della\\_diabetologia\\_italiana/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il_grande_progetto_subito!_della_diabetologia_italiana/).
  31. Gentile FM, Armentano V, Baruffaldi L, Bulzomi R, Ciullo I, Gaeta I, Mulas MF, Ragonese M. Documento per la riorganizzazione in Team Multiprofessionale di Strutture Aziendali di iabetologia sul Territorio. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf), 2012.
  32. Branca MT, Buzzetti R, Fedele D, Giorda CB, Manicardi V, Mannino D, Mulas MF, Pinelli L, Squatrito S, Suraci C. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf).
  33. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol-Ther*;14(4):373-8. Epub 2012 Jan 4, 2012.
  34. Giorda CB, Mulas MF, Manicardi V, Suraci C, Guida P, Marafetti L, Nada E, Gentile S. Factors associated with a rapid normalization of HbA1c in newly diagnosed type 2 diabetes patients seen in a specialist setting. *Acta Diabetol DOI* 10.1007/s00592-012-0431-0.
  35. Suraci C, Mulas F, Rossi MC, Gentile S, Giorda CB. Management of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: what are the attitudes of physicians? A SUBITO!AMD survey on the early diabetes treatment in Italy. *Acta Diabetologica*, 49(6), 29-433, 2012.
  36. Triplitt C, McGill JB, Porte D Jr, Conner CS. The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes. *J Manag Care Pharm*;13: S2-16, 2007.
  37. Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed*; 79:184-191, 2008.
  38. Brown JB, Nichols GA, Perry A: The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535-1540, 2004.
  39. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*;147:386-399, 2007.
  40. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes—causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab*;9:799-812, 2007.
  41. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*; 25: 245-54, 2008.
  42. UK Hypoglycaemia Study Group. Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes. *Diabetologia*; 50: 1140-7, 2007.
  43. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358: 2545-59, 2008.
  44. Studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Press release: <http://www.diabetes.org/for-media/pr-intense-blood-glucose-control-yields-no-significant-effect-on-cvdrreduction.jsp>.
  45. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al; The International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*; 28: 2673-9, 2005.
  46. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*; 368: 1696-705, 2006.
  47. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*; 158: 773-84, 2008.
  48. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*; 366: 1279-89, 2005.

## Perché un Piano nazionale diabete?



P. Pisanti

p.pisanti@sanita.it

Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione

**Parole chiave:** Piano nazionale diabete, Modello di cura, Qualità di vita, Percorsi integrati, Associazioni di volontariato

**Key words:** National health diabetes Plan, Care model, Quality of life, Integrated pathways, Patient Associations

Il Giornale di AMD, 2013;16:138-143

### Riassunto

Il Ministero della Salute italiano attraverso il Piano nazionale per il diabete ha voluto dare particolare attenzione alla problematica, stressando il concetto della necessità di passaggio da un sistema basato sulla "cura" a quello basato sul "prenderci cura".

Il Piano infatti enfatizza l'importanza di organizzare servizi basati sulla gestione integrata sia sanitaria che sociosanitaria e sulla partecipazione del paziente e dell'associazionismo nella pianificazione, lavori e valutazione.

Infatti il Piano definisce nuovi percorsi di erogazione dell'assistenza sanitaria basati su: Continuità delle cure per lunghi periodi, Integrazione dei servizi sociali e sanitari e Gestione integrata.

Il Piano inoltre ha lo scopo di migliorare l'alleanza terapeutica medico / paziente e di sviluppare il coinvolgimento del volontariato come partecipante ai processi decisionali al quale però è necessario fornire gli strumenti per fargli acquisire una cultura etica e manageriale che lo porti a lavorare con affidabilità, chiarezza ed efficienza.

Il Piano considera che l'efficienza delle politiche sanitarie risiede nell'abilità di organizzare servizi e percorsi integrati.

Pertanto esso definisce modelli di assistenza basati sull'integrazione che coinvolgano i medici di medicina generale, i pediatri, gli specialisti e tutti gli operatori sanitari e non sanitari che direttamente o indirettamente sono coinvolti nell'assistenza alla persona con malattia diabetica.

### Summary

The Italian Ministry of health by the national diabetes Plan is fully aware of this matter and has stressed the concept of "take care" instead of "Cure".

The Plan emphasizes importance of services based on integrated pathways and the participation of citizens and the association of patient on the planning, the working and the evaluation.

In fact the Plan outlines new ways of deploying health care based on: Continuous care over longer period, Integration of health and social services and, Emphasizing the integrated care.

The Plan considers very important to improve the therapeutic alliance and to involve the voluntary sector as participants in decisional process by looking to give them the instruments to acquire an ethical and managerial culture that allows them to work with reliability, clarity and efficacy.

The Plan considers that the efficiency of the policies is able to organize services and integrated pathways.

Therefore defines a care model or models based on integrated management that relies on the G.P.S, the specialists and other health workers and those not involved in the care of diabetes patient.

Oggi in Italia il Diabete ha un attento focus osservazionale e avere un Piano nazionale sul diabete<sup>(1)</sup> che rinforzi i contenuti delle norme e degli atti di programmazione sicuramente è una grande vittoria a cui hanno contribuito le strategie implementate a livello del Ministero della Salute, che hanno voluto rendere sempre più stretta la collaborazione fra il mondo scientifico, le istituzioni pubbliche e private e le associazioni dei pazienti, senza prevaricazioni ma con un interesse comune: la salute delle persone.

La patologia cronica, per il suo impatto sia sugli aspetti sanitari che psico-sociali, ha bisogno di modelli diversi di assistenza e l'impegno non solo del mondo della Sanità ma anche di altri settori.

Infatti gli ultimi provvedimenti nazionali generali pongono la necessità di soddisfare una domanda crescente di assistenza di natura diversa basata sulla integrazione tra prestazioni sanitarie e sociali e sulla continuità delle cure per periodi di lunga durata, evidenziando al tempo stesso la necessità di utilizzare adeguati modelli di gestione della cronicità, che migliorino la compliance operatore sanitario/paziente, il vissuto psicologico e l'impatto sociale della malattia, rinforzando il ruolo della famiglia e di un Associazionismo responsabile.

Pertanto gli obiettivi generali degli atti di programmazione nazionale che affrontano il problema della cronicità riguardano il miglioramento degli standard di cura, con attenzione ai nuovi modelli di assistenza alla cronicità; l'omogeneità dell'offerta e la continuità assistenziale; la riduzione della variabilità clinica e la diffusione della medicina basata sulle prove (EBM); un uso congruo delle risorse e rendere i servizi efficaci, efficienti ed appropriati (Figura 1).

Le indicazioni degli ultimi Piani Sanitari Nazionali 2003-2005<sup>(2)</sup> e 2006-2008<sup>(3)</sup>, con questi obiettivi, evi-

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

- **miglioramento degli standard di cura, con attenzione ai nuovi modelli di assistenza alla cronicità;**
- **omogeneità dell'offerta e continuità assistenziale;**
- **riduzione della variabilità clinica e la diffusione della medicina basata sulle prove (EBM);**
- **uso congruo delle risorse e rendere i servizi efficaci, efficienti ed appropriati.**

**Figura 1.** Obiettivi generali degli atti di programmazione che affrontano il problema della cronicità.

denziano la necessità di ricercare differenti e nuovi equilibri in cui la persona con patologia cronica, e non la malattia, sia al centro del sistema, di creare una rinnovata collaborazione fra i vari attori del sistema, non solo provenienti dal mondo sanitario, per attuare una trasversalità di interventi.

Già da qualche anno il Ministero della Salute Italiano, attraverso i lavori della Commissione Nazionale diabete, ha creato una piattaforma di dialogo con le Società scientifiche, Regioni, Associazioni di pazienti ed avviato una serie di attività per migliorare la tutela assistenziale delle persone con diabete, in quanto il diabete è una delle patologie più diffuse al mondo e, con le sue complicanze, rappresenta un problema umano, sociale e sanitario che interessa persone di tutte le età e di tutte le razze, con un più grave coinvolgimento, peraltro, delle classi economicamente e socialmente svantaggiate.

Le disposizioni specifiche esistenti sulla malattia (legge 16 marzo 1987 n. 115<sup>(4)</sup>, Atto di Intesa del 1991<sup>(5)</sup>, Decreto Ministeriale 8 febbraio 1982 e succ. integrazioni<sup>(6)</sup>) già garantiscono una adeguata tutela alle persone affette da malattia diabetica e un miglioramento della qualità dell'assistenza potrebbe essere già assicurato sia con la completa applicazione di tali provvedimenti che con l'attuazione di interventi organizzativi adeguati piuttosto che con modifiche legislative. In particolare, l'Atto di intesa, definito ai sensi dell'art. 2 della legge 115/1987, indica gli interventi idonei per l'individuazione delle fasce di popolazione a rischio diabetico, prevede la programmazione di specifici interventi sanitari e definisce criteri di uniformità relativi agli aspetti strutturali e organizzativi dei servizi diabetologici.

Pertanto oggi il diritto alle cure viene garantito alle persone con diabete, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza (LEA), così come avviene per altri pazienti con altre patologie. L'individuazione della malattia diabetica fra le condizioni di malattia croniche e invalidanti garantisce a questi pazienti, in esenzione dalla quota di partecipazione, l'utilizzo di prestazioni specialistiche ambulatoriali appropriate, come da decreto legislativo n. 124 del 1998<sup>(7)</sup>.

Nel nuovo assetto ordinamentale determinato dalla modifica del titolo V della Costituzione<sup>(8)</sup>, mediante il quale il governo centrale si trasforma da una funzione preminente di organizzatore e gestore di servizi a quella di garante dell'equità sul territorio nazionale, si possono ritenere tutt'ora attuali le finalità generali individuate dalla norma e dall'Atto di intesa del 91.

Inoltre dal contesto internazionale, rappresentato dalle indicazioni europee del giugno 2006, dalla Risoluzione ONU del Dicembre 2006<sup>(9)</sup>, dalle conclusioni del Forum di New York del 2007 e dai lavori della Commissione europea su "Information to patient"<sup>(10)</sup> si evidenzia la necessità di sviluppare politiche nazionali per la prevenzione, trattamento del diabete, in linea con lo sviluppo sostenibile dei vari sistemi di assistenza sanitaria nonché di elaborare strumenti adeguati per il raggiungimento di livelli di assistenza appropriati, che abbiano l'obiettivo di stabilizzare la malattia e migliorare la qualità di vita del paziente.

Gli ultimi provvedimenti nazionali generali pongono la necessità di soddisfare una domanda crescente di assistenza di natura diversa basata sulla integrazione tra prestazioni sanitarie e sociali e sulla continuità delle cure per periodi di lunga durata, esaltando al tempo stesso il ruolo del cittadino e della società civile nelle scelte e nella gestione del Servizio Sanitario Nazionale.

L'Italia dispone di un sistema di assistenza, sviluppatosi soprattutto a seguito dell'entrata in vigore della legge 16 marzo 1987, n. 115, e del Protocollo di intesa del 1991.

In particolare, la normativa citata fornisce le indicazioni di riferimento per la programmazione dell'assistenza in Italia, in accordo con il documento tecnico dell'OMS per la Prevenzione del Diabete Mellito<sup>(11)</sup>, stabilendo i canoni dell'assistenza, e demandandone l'applicazione alle Regioni al fine di promuovere modalità uniformi di assistenza.

In particolare, la legge 115 del 1987 ha dato alla patologia un alto rilievo sociale cercando di far superare il precedente approccio clinico e il protocollo di intesa ha indicato gli interventi più idonei per l'individuazione delle fasce di popolazione a rischio, previsto la programmazione di specifici interventi sanitari e definito criteri di uniformità relativi agli aspetti strutturali e organizzativi dei servizi diabetologici.

L'attuale contesto istituzionale e normativo è caratterizzato dal nuovo assetto dei rapporti tra lo stato e le Regioni ridefinito dalla modifica del titolo V della Costituzione e dalla individuazione dei livelli essenziali di assistenza di cui al DPCM 29 novembre 2001<sup>(12)</sup> e successive integrazioni che ha rappresentato l'avvio di una nuova fase per la tutela sanitaria: garantire ai cittadini un Servizio sanitario omogeneo in termini di qualità e quantità delle prestazioni erogate (Figura 2).

L'impegno del Ministero della salute negli ultimi anni è stato quello di rendere attuali e innovativi i contenuti delle norme specifiche sul diabete, individuando

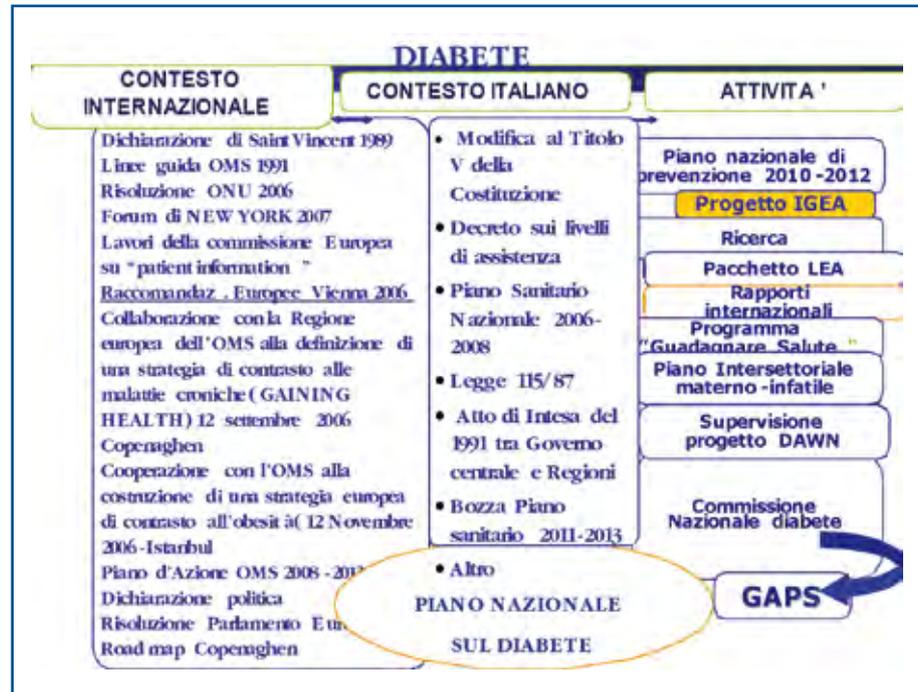


Figura 2.

strategie che richiedessero modalità operative basate su un ampio dialogo e sulla collaborazione fra tutti i principali protagonisti dell'assistenza, in una reale sinergia fra le Regioni, le Associazioni professionali, il Volontariato, le Istituzioni pubbliche e private.

Quindi l'impegno del Ministero della salute è stato quello di identificare le aree di miglioramento; creare una piattaforma di dialogo con i vari interlocutori coinvolti nel sistema; attivare una serie di attività che possano condurre a progetti globali e collaborazioni; coinvolgere attivamente le persone con diabete, attraverso le Associazioni di volontariato.

L'ultimo Piano sanitario nazionale 2006-2008 ha individuato il diabete tra le quattro grandi patologie insieme alle malattie respiratorie, malattie cardiovascolari e tumori.

Le Regioni italiane hanno tutte recepito le norme di indirizzo sulla malattia diabetica proponendo, per la maggior parte, un modello organizzativo innovativo fondato: sulla centralità del paziente, sull'integrazione tra strutture ospedaliere e territoriali, l'implementazione della educazione sanitaria e dell'educazione terapeutica, l'importanza dell'équipe diabetologica, la formazione del personale, l'adozione del disease management, come strumento di analisi del percorso assistenziale nei suoi aspetti clinici, economici e qualitativi.

Ma i dati provenienti da studi italiani hanno evidenziato che nonostante la presenza di una adeguata rete specialistica, una legge nazionale (legge 115 del 16/3/1987) che, insieme all'atto di intesa del 1991 stabiliscono i canoni dell'assistenza, un gran numero di provvedimenti regionali, che hanno tutti recepito

le norme di indirizzo, molti provvedimenti sulle tutele economiche quali le norme sull'invalidità, la legge 104<sup>(13)</sup>, le indicazioni sulla patente di guida, le indicazioni sui presidi diagnostici, i decreti sul diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa, ci sono ancora delle barriere che impediscono una gestione ottimale della persona con diabete: quali l'educazione terapeutica finalizzata alla autogestione della malattia, l'aderenza alle raccomandazioni della buona pratica clinica, i programmi di gestione integrata della malattia (disease management, case management), barriere di comunicazione tra operatori sanitari, barriere di comunicazione tra operatori sanitari e paziente, gaps nella continuità assistenziale, scarsa aderenza alla terapia farmacologica, scarsa aderenza alla terapia non farmacologica, con una ricaduta sullo stato psicologico del paziente e su molteplici aspetti della vita personale e familiare della persona con diabete.

Possiamo riconoscere che esistono attualmente nel nostro sistema delle "BARRIERE DEL SISTEMA" che in particolare riguardano il sistema sanitario, la persona con diabete, il medico di medicina generale, il centro specialistico, i manager della sanità pubblica.

In particolare per il sistema sanitario esse sono rappresentate dall'aumento della prevalenza malattia, dagli elevati costi sanitari diretti dovuti alle complicanze della malattia, dalle difficoltà sanitarie e amministrative nell'attuare programmi di Gestione Integrata, dalla scarsa aderenza alla terapia farmacologica e agli stili di vita della persona con diabete, dalla carenza di sistematicità nella gestione dei pazienti diabetici da parte dei medici di medicina generale (MMG) e dei Centri Spe-

cialistici, dalla gestione “confusa” della patologia diabetica tra le varie competenze, dalla scarsa comunicazione e scarsa cultura dell’integrazione tra MMG e Specialista, dalla carenza di programmi coordinati di Educazione alla Salute per la prevenzione della malattia e di Educazione Terapeutica per la cura della malattia diabetica, dalla difficoltà a reperire i dati clinici con cui monitorare il percorso assistenziale della persona con diabete.

Per quanto riguarda la persona con diabete le barriere riguardano la scarsa conoscenza delle risorse disponibili, la scarsa motivazione e quindi scarsa aderenza alla cura, spesso il difficile accesso ai servizi, gli ostacoli “sociali”: lavoro, scuola, dipendenza da altri (per l’età avanzata).

Per il Medico di Medicina Generale gli ostacoli possono essere rappresentati dall’organizzazione dell’ambulatorio, dalla comunicazione con il Centro Specialistico, dalla raccolta dei dati clinici per il monitoraggio della malattia, dall’accesso ad esami per il controllo della malattia.

Per il Centro Specialistico vanno considerate quali barriere l’eccesso di richiesta, il sovraffollamento, le liste d’attesa, l’aumento dei pazienti con complicanze evolute che necessitano di alta intensità di cura, l’organizzazione del lavoro, la allocazione delle risorse umane, strutturali ed organizzative, raccolta dei dati clinici, la comunicazione con il MMG.

Inoltre i Manager della Sanità Pubblica si trovano spesso a doversi confrontare con la scarsità di dati epidemiologici essenziali per una corretta e adeguata programmazione, la scarsa comunicazione tra i livelli assistenziali, la variabilità assistenziale, l’uso inappropriato delle risorse (farmaci, ospedalizzazioni ecc.), la scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente con conseguente aumento dei costi economici e sociali, l’aumento dei costi della malattia dovuti all’aumento della prevalenza.

Ma dobbiamo però considerare l’esistenza di forze del sistema sanitario italiano rappresentate dall’aumento di interesse sulla malattia a livello internazionale, nazionale e locale, la presenza di una legge e norme specifiche, la presenza di centri specialistici sul territorio nazionale, la disponibilità di linee guida e documenti di consensus, l’esistenza di un sistema che prevede l’erogazione gratuita dei servizi e presidi, l’incremento dell’informazione a livello dei mass media.

L’ultimo atto di programmazione in ordine di tempo è stato il Piano nazionale per la malattia diabetica sancito con accordo ai sensi dell’Articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281<sup>(14)</sup> tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su proposta del Ministro della salute.

Il Piano punta sia sulla prevenzione primaria, come già previsto dal vigente Piano Nazionale di Prevenzione, sia su un approccio integrato e multidisciplinare di presa in carico del diabetico, proponendo obiettivi, strategie e strumenti volti a superare i problemi riscontrati,

alla luce di quanto previsto dal vigente Piano Sanitario Nazionale, in termini di prevenzione sanitaria e promozione della salute, riorganizzazione delle cure primarie, integrazione delle reti assistenziali, integrazione tra diversi livelli di assistenza e integrazione socio-sanitaria.

Il Piano è stato elaborato dalla Commissione permanente sul diabete istituita presso il Ministero della Salute, per rispondere a varie motivazioni di tipo epidemiologico, informativo e organizzativo e per rispondere alle esigenze previste dalla legge 16.3.1987 n. 115, che ha individuato una serie di diritti, obiettivi e modalità organizzative per il cittadino con diabete e dall’Atto di intesa tra Stato e Regioni del 30 luglio 1991, definito ai sensi dell’art. 2 della medesima legge, che prevede interventi operativi idonei per l’individuazione delle fasce di popolazione a rischio diabetico, per programmare interventi sanitari su tali fasce e, inoltre, a livello nazionale, il monitoraggio delle modalità assistenziali del diabete.

La Commissione costituita da rappresentanti delle due Direzioni generali del Ministero, quella della programmazione e quella della prevenzione, da referenti delle 21 regioni, rappresentanti delle società scientifiche, esperti in materia e rappresentanti delle Associazioni dei malati ha avuto dapprima l’obiettivo di procedere a una valutazione congiunta con le Regioni delle iniziative e dei modelli assistenziali adottati nelle diverse realtà locali e a un confronto sui percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali sviluppati sul territorio nazionale, al fine di favorire quelli che garantiscano uniformità di risposte e continuità di tutela al paziente diabetico, in attuazione della normativa vigente.

Sappiamo che i dati della letteratura dimostrano che interventi mirati sulla popolazione a rischio limitano l’incidenza della patologia e la qualità dell’assistenza alla persona con diabete diminuisce l’insorgenza delle complicanze, e quindi migliora la qualità di vita del paziente e riduce l’ospedalizzazione. Ciò comporta la definizione di un modello assistenziale o di modelli assistenziali anche diversificati, ma che devono necessariamente prevedere: 1) la sinergia coordinata delle diverse figure professionali formate al tipo di assistenza; 2) la costruzione di percorsi diagnostici terapeutici-assistenziali concordati e condivisi; 3) la valutazione dei risultati clinici e organizzativi; 4) un miglioramento della compliance del rapporto operatore sanitario-paziente, al fine di educare il paziente, responsabilizzandolo, al tempo stesso, nella gestione della malattia.

Pertanto con l’obiettivo di migliorare le attività di prevenzione, cura e riabilitazione del diabete ed a favorire percorsi che garantiscano uniformità di risposte e continuità di tutela al paziente diabetico, attraverso la formulazione di indicazioni a favore del soggetto diabetico e delle fasce di popolazione a rischio e tenendo conto dell’evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche e dei nuovi modelli organizzativi, la Commissione ha lavorato sulla individuazione delle aree di

criticità sia nell'assistenza che nella autogestione della malattia.

Ciò ha permesso di formulare, attraverso i contenuti del Piano, delle risposte assistenziali più adeguate e fornire, a tutti gli interlocutori coinvolti nella tutela di questi malati, uno strumento di analisi e indicazioni strategiche utili per una implementazione omogenea degli interventi sul malato diabetico e sulla famiglia.

Attraverso i lavori della Commissione Nazionale diabete è stata creata una piattaforma di dialogo permanente con vari interlocutori impegnati nella tutela assistenziale del paziente con diabete, per individuare strategie che rendano attuali le disposizioni specifiche esistenti sulla malattia (legge 16 marzo 1987 n. 115, Atto di Intesa del 1991, Decreto Ministeriale 8 febbraio 1982 e succ. integrazioni) e assicurino la completa applicazione di tali provvedimenti, rendendo innovativi gli interventi organizzativi.

Il Piano nel rispetto delle funzioni del Servizio Sanitario e nel rispetto dei principi di sussidiarietà e leale collaborazione ha coerenza con le sollecitazioni nazionali e internazionali sul diabete e considera aspetti nuovi quali il ruolo del volontariato, la centralità della persona e della famiglia, il territorio come luogo che analizza i bisogni.

Inoltre nell'erogare le risposte tiene conto dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, delle linee guida esistenti, delle indicazioni esistenti a livello internazionale, rispettando l'assetto ordinamentale determinato dalla modifica del titolo V della Costituzione, che lascia tutt'ora attuali le finalità generali individuate dalla legge e dall'Atto di intesa del 1991.

Il Piano nel rispondere all'esigenza di definire non solo "cosa fare" ma soprattutto come fare, per rendere i servizi efficaci, efficienti in termini di prevenzione e assistenza e assicurare equità di accesso, tenendo conto delle differenze sociali, culturali, demografiche e geografiche, definisce ampi obiettivi (generali e specifici) e le linee strategiche ed azioni per specifici interventi, descrive modelli per ottimizzare la disponibilità e l'efficacia dell'assistenza, evidenzia le aree che richiedono ulteriore sviluppo, suggerisce modalità per sostenere e integrare i momenti di prevenzione con la cura.

Sicuramente a oltre 20 anni dalla sua approvazione la legge 115/87 si dimostra ancora molto attuale. Il legislatore ha previsto la necessità di definire modelli di cura integrati che sono lo strumento vincente. C'era però bisogno di uno strumento strategico e il Piano Nazionale Diabete vuole essere questo strumento. Il Piano parla di efficacia, efficienza, appropriatezza e vuole favorire l'equità di accesso ai servizi sanitari.

Il piano è stato condiviso, prima dell'iter legislativo, dai rappresentanti regionali, dalle società scientifiche, dalle associazioni di pazienti.

Il passaggio politico è stato facilitato dal fatto che esso è coerente con gli indirizzi regionali attuali ma soprattutto rispecchia le esigenze sia del mondo scientifi-

co che del volontariato, in sintonia con le necessità del sistema sanitario.

**Ma perchè l'Italia ha bisogno di un Piano nazionale sulla malattia diabetica che definisca gli obiettivi e le strategie per l'implementazione della assistenza?**

L'elaborazione del Piano nasce dalla necessità di dare risposta alle indicazioni internazionali ed europee (Risoluzione ONU, Dichiarazione di Saint Vincent, Linee OMS, Indirizzi europei, Information to patient), per rendere attuali le indicazioni della legge 115 e dell'atto di intesa del 1991, per rafforzare le indicazioni del Piano sanitario 2003-2005, del piano 2006-2008 e del Piano di prevenzione.

Ma soprattutto c'è bisogno di un Piano per l'elevata prevalenza della patologia (colpisce circa il 5% della popolazione); per i costi sanitari diretti consistenti (circa il 7 - 10 % del totale nei paesi Europei) con un costo pro capite di circa 3000€/anno/ per paziente; per la previsione di aumento drammatico della prevalenza nei prossimi anni e quindi anche dei costi e perché è possibile influenzare la storia naturale del Diabete sia in termini di prevenzione primaria che di prevenzione delle complicanze.

Il Piano è scritto per illustrare i modi verso cui tutti i differenti componenti del servizio sanitario e gli altri interlocutori del sistema, anche non appartenenti al sistema sanitario devono convergere, per proporre un comune set di obiettivi, raccomandazioni e pratiche di implementazione del piano, per guidare un'azione collettiva a livello pratico e livello politico con lo scopo di ridurre il personale e pubblico impatto del diabete in Italia.

Il documento è scritto per le persone che hanno il diabete, quelli che assistono le persone con diabete, sanitari e non, per le donne con diabete gestazionale e le persone a rischio di sviluppare il diabete in futuro.

**Qual è la MISSION del Piano?**

Contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con diabete o a rischio di diabete, riducendo il peso della malattia sulla singola persona, sul contesto sociale (amici, parenti, familiari, ambiente di lavoro, scuola) ed a livello di servizio sanitario, rendendo i servizi efficaci ed efficienti in termini di prevenzione e assistenza ed assicurando equità di accesso nei confronti delle disuguaglianze sociali.

**Qual è la VISION del piano?**

Il sistema dovrà:

- essere efficace ed efficiente, con i risultati basati sull'evidenza;
- essere focalizzato sulla popolazione in generale ma soprattutto sui bisogni degli individui;
- contemplare la partecipazione della comunità attraverso il volontariato nel processo decisionale;
- porre particolare enfasi sulla prevenzione e riduzione dei fattori di rischio;
- riconoscere il ruolo dei providers dell'assistenza primaria nella prevenzione e nella assistenza al diabetico;

- muovere da modelli tradizionali con ruoli ben delineati fino a modelli basati su una interdisciplinarietà nell'assistenza, identificando i compiti che devono essere svolti;
- tenere conto di differenze sociali, culturali, demografiche e geografiche mantenendo delle scelte basate su un range di modelli, metodi, attività e risorse che producono simili e positivi outcomes ma che possono essere più o meno adattati a differenze circostanze;
- informare su indicazioni cliniche utili per i coloro che assistono il paziente con diabete o a rischio di diabete;
- collegare processi efficaci a efficaci risultati attraverso monitoraggio e sistemi di reporting;
- passare attraverso una valutazione con l'utilizzo di un range di indicatori;
- lavorare per ottenere dei risultati che possono essere standardizzati in riferimento a criteri che riguardano riduzione del rischio, morbilità, qualità di vita, stato funzionale, soddisfazione del paziente e costi.

**Di cosa tiene conto il Piano?**

Il Piano punta alla centralità della persona ed evidenzia la necessità di interventi trasversali sia sanitari che di altri settori.

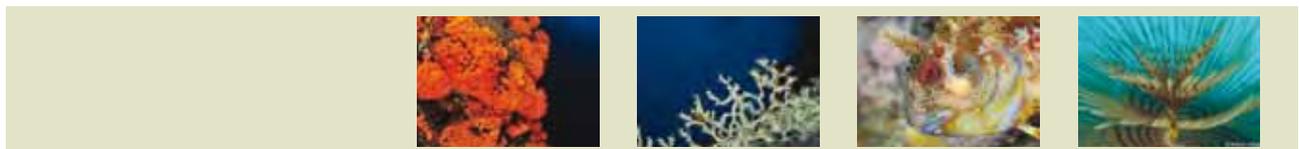
**Su cosa deve agire il Piano?**

Il Piano sul diabete deve stimolare tutti gli interlocutori ad attuare quel processo di cambiamento culturale necessario per gestire adeguatamente la cronicità. E il cambiamento culturale non potrà avvenire

se non si utilizza la formazione come momento di conoscenza tecnico scientifica e di crescita ETICA E SOCIALE.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Piano sulla malattia diabetica. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1885\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf).
2. Piano sanitario nazionale 2003-2005. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/phPrimoPiano.jsp?id=316>.
3. Piano sanitario nazionale 2006-2008. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/phPrimoPiano.jsp?id=316>.
4. Legge 16 marzo 1985 n.115. [www.handylex.org/stato/l160387.shtml](http://www.handylex.org/stato/l160387.shtml).
5. DPR 27 marzo 1992 Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni. [www.cri.it/attivita/sanitarie/docssanitari/ambulanze/DPR%2027%20marzo%201992.pdf](http://www.cri.it/attivita/sanitarie/docssanitari/ambulanze/DPR%2027%20marzo%201992.pdf).
6. Decreto ministeriale 16 febbraio 1982. [www.bossettiegatti.com/info/norme/statali/1982\\_dm1602.htm](http://www.bossettiegatti.com/info/norme/statali/1982_dm1602.htm).
7. Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124. [www.handylex.org/stato/d290498.shtml](http://www.handylex.org/stato/d290498.shtml).
8. La riforma del titolo V della Costituzione: [db.formez.it/fontinor.nsf/0/11831F5BB199C5B1C125730700497B44/\\$file/Articolo.Marcazzan.pdf](http://db.formez.it/fontinor.nsf/0/11831F5BB199C5B1C125730700497B44/$file/Articolo.Marcazzan.pdf).
9. Risoluzione dell'ONU 61-225 122/07. [www.giornalediabetici.ch/archivio/finalmente-risoluzione-dellonu-61-225-12207/](http://www.giornalediabetici.ch/archivio/finalmente-risoluzione-dellonu-61-225-12207/).
10. European Commission – Europa. [ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/projects/index\\_it.htm](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/projects/index_it.htm).
11. Linee-guida dell'Oms. [www.diabete.net/linee-guida-del-loms/il-diabete-in-italia/le-leggi-nazionali/413/](http://www.diabete.net/linee-guida-del-loms/il-diabete-in-italia/le-leggi-nazionali/413/).
12. DPCM 29 novembre 2001 - Ministero della Salute. [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_226\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_226_allegato.pdf).
13. Legge 104, 5 febbraio 1992. [www.legge104.com/](http://www.legge104.com/).
14. D.Lgs. 28 agosto 1997, n. 281 - Parlamento Italiano. [www.parlamento.it/parlam/leggi/deleghe/97281dl.htm](http://www.parlamento.it/parlam/leggi/deleghe/97281dl.htm).



## Il binomio CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: è applicato?



**D. Bruttomesso, E. Cipponeri**  
daniela.bruttomesso@unipd.it

*Cattedra di Malattie del Metabolismo. Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova*

**Parole chiave:** Autocontrollo glicemico, Calcolo dei carboidrati, Calcolatore di bolo

**Key words:** Self monitoring of blood glucose, Carbohydrates counting, Bolus calculator

Il Giornale di AMD, 2013;16:144-149

### Riassunto

L'automonitoraggio della glicemia e il calcolo dei carboidrati (CHO counting) sono due strumenti fondamentali nella gestione e nella ottimizzazione del controllo glicemico. Malgrado l'indiscussa utilità ed efficacia di questi strumenti la loro applicazione trova dei limiti riconducibili sia alla scarsa compliance da parte del paziente con diabete (legata a fattori psicosociali o di istruzione) che alla non sempre completa formazione del paziente da parte del personale sanitario.

L'utilizzo di percorsi educativi volti alla formazione del paziente alla conta dei CHO e all'autocontrollo glicemico domiciliare determina un netto miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita.

L'introduzione sul mercato di software destinati al calcolo del bolo insulinico previsto per il pasto si è rivelata essere un utile strumento che riduce il rischio di ipo o di iperglicemie legate ad una sovra o sottostima del bolo insulinico e che parallelamente migliora la qualità di vita dei pazienti diabetici. Peraltro, quando si usa il calcolatore di bolo, rimangono alcuni limiti legati, per es., alla quantificazione dell'effetto delle proteine, dei lipidi e dell'attività fisica sull'andamento glicemico. Questi e altri elementi sono in fase di studio.

### Summary

Self monitoring of blood glucose (SMBG) and carbohydrate counting are considered two cornerstones of diabetes selfmanagement. Despite their efficacy and utility those two instruments are not widely used by patients probably because of lack of compliance by patients or inadequate knowledge.

The use of educative programs aimed at teaching patients CHO counting and SMBG, improves glycemic control and quality of life.

Moreover the introduction of bolus calculator as software available in CSII and in some glucometers allows many patients to estimate correctly the bolus of insulin reducing risks of hypo or hyperglycemia improving their quality of life. Unfortunately there are still some limits to take in to account when using bolus calculator such as the effect of lipids and proteins or physical activity on blood glucose. Those and others elements are still object of study.

### Il binomio CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: è applicato?

La terapia del diabete di tipo 1 prevede molteplici iniezioni die di insulina (MDI) o l'infusione sottocutanea continua dell'ormone mediante microinfusore (CSII). Entrambi questi schemi di terapia richiedono di determinare la dose di insulina da somministrare ai pasti o per gli spuntini.

Uno studio recente ha evidenziato peraltro che più della metà dei pazienti con diabete di tipo 1 stima in modo inappropriato la dose di insulina necessaria al pasto, tanto che la glicemia post prandiale risulta nel range normoglicemico solo nel 36% dei casi, mentre nel 23% e 41% di casi è presente rispettivamente ipoglicemia e iperglicemia<sup>(1)</sup>.

In parte ciò può trovare giustificazione nella complessità del calcolo della dose pre prandiale che integra molteplici elementi: il contenuto in carboidrati (CHO) del pasto, il rapporto insulina:carboidrati (I:CHO), il valore glicemico del momento, il target glicemico e il fattore di correzione, nonché l'eventuale azione insulinica residua dall'ultima dose somministrata, il tutto ovviamente aggiustato anche in base all'attività fisica svolta o che si intende svolgere.

Nella pratica la formula per il calcolo della dose di insulina prandiale prevede di sommare la quantità di insulina necessaria a metabolizzare la quota di carboidrati del pasto alla dose supplementare da aggiungere o togliere nel caso la glicemia preprandiale sia diversa dal target<sup>(2)</sup> (Tabella 1).

Ruolo fondamentale nel calcolo della dose di insulina prandiale è rappresentato quindi dall'automonitoraggio glicemico e dalla conta dei carboidrati.

### CHO counting e autocontrollo glicemico domiciliare: esperienze e raccomandazioni

Già nello studio DCCT era emerso che i pazienti che aggiustavano la dose di insulina sulla base del valore

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Tabella 1. Formula per il calcolo del bolo insulinico preprandiale. Modificato da Colin IM (Diabetes Ther. 2012 Dec 19).

<b>Dose insulinica (IU)</b>	<b>=</b>	$\frac{\text{Quantità di CHO (gr)}}{\text{Rapporto Insulina:CHO}}$	<b>+</b>	$\frac{\text{Glicemia misurata} - \text{obiettivo glicemico pre prandiale}}{\text{Fattore di correzione}}$	<b>-</b>	Insulina ancora attiva
Rapporto I:CHO: esprime quanti grammi di CHO vengono "metabolizzati" da 1 unità di insulina ad azione rapida						
Fattore di correzione: esprime di quanto cala (in mg/dl) la glicemia dopo la somministrazione di 1 unità di insulina ad azione rapida						

glicemico preprandiale e del contenuto in CHO del pasto avevano una glicata inferiore rispetto ai pazienti che usavano altri metodi di pianificazione del pasto<sup>(3)</sup>.

Successivamente lo studio DAFNE confermò l'efficacia di questo approccio. 189 pazienti con controllo metabolico moderato o scarso sono stati educati alla gestione della terapia insulinica combinata alla CHO counting. I pazienti, randomizzati in due gruppi, ricevevano il training alla conta dei CHO subito ("immediate" DAFNE) o dopo 6 mesi di dieta abituale ("delayed" DAFNE). Lo studio ha dimostrato che il training alla conta dei CHO rendeva più flessibile la dieta e migliorava nel contempo sia la qualità di vita che il controllo glicemico senza alcun peggioramento della frequenza di ipoglicemie severe o del rischio cardiovascolare<sup>(4)</sup>. Lo stesso gruppo di ricercatori ha mostrato di recente che il beneficio di tale approccio perdura dopo 44 mesi nei pazienti che, motivati verso una modifica dello stile di vita ed il conseguimento del buon controllo metabolico, applicavano con maggior frequenza la conta dei CHO e l'autocontrollo glicemico domiciliare<sup>(5)</sup>.

Alla luce di questi e altri studi, in Italia, così come in America e in altri stati, gli standard di cura nazionali raccomandano nel tipo 1 sia il controllo glicemico preprandiale che l'uso della cho counting. Secondo gli standard di cura italiani del diabete "l'autocontrollo quotidiano è indispensabile per la persona con diabete di tipo 1 in terapia insulinica intensiva" ed ancora: "i pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti".

Benché queste raccomandazioni siano supportate da una "forza A", non trovano larga applicazione nella pratica clinica, almeno per quanto si può desumere da studi italiani condotti per altri fini, dal momento che non esistono studi condotti per valutare appositamente questo aspetto.

In effetti nello studio multicentrico, caso-controllo, condotto da Nicolucci<sup>(6)</sup>, al fine di comparare la qualità di vita e la soddisfazione per il trattamento nei pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con infusione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore (CSII) rispetto ai pazienti in terapia insulinica multiniettiva,

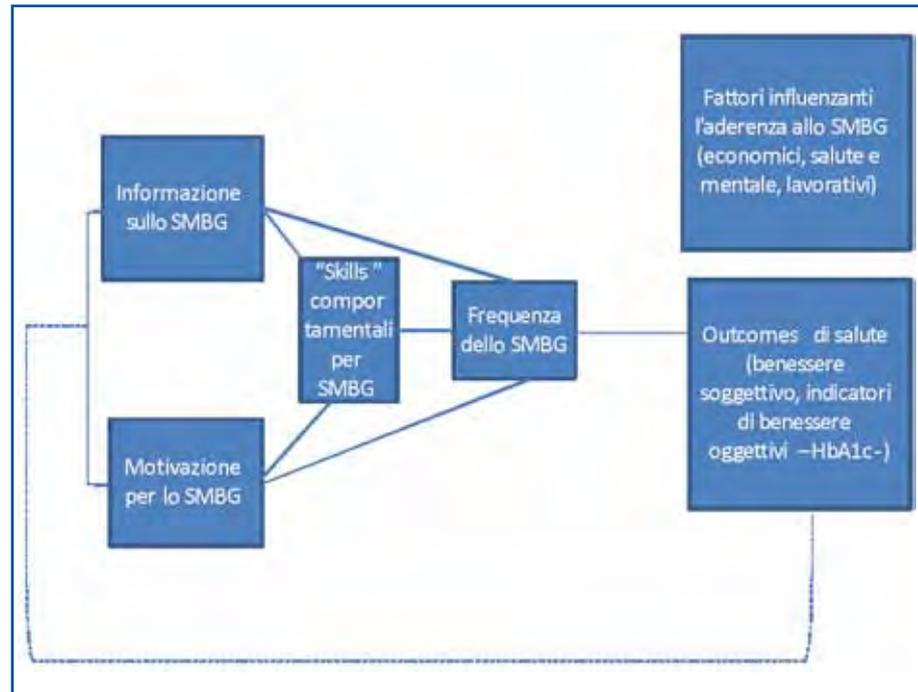
è stato evidenziato che soltanto il 56,3% dei pazienti diabetici di tipo 1 in terapia con microinfusore di insulina e il 40,3% dei pazienti diabetici in trattamento con terapia insulinica multiniettiva utilizzava la conta dei CHO. Poiché lo studio è nazionale, è presumibile che sia abbastanza rappresentativo di quello che succede nel nostro territorio.

L'applicazione della conta dei CHO sembra aumentare fino al 70% nei pazienti trattati con CSII quando questi vengono educati e seguiti presso Servizi Diabetologici "particolarmente dedicati alla formazione del paziente in terapia con microinfusore"<sup>(7)</sup> ad ulteriore dimostrazione dell'effetto positivo esercitato dall'educazione sulle capacità di coping e di empowerment del paziente.

### Alcuni ostacoli all'implementazione del binomio CHO counting-automonitoraggio

Per poter implementare adeguatamente l'utilizzo dell'autocontrollo glicemico e della conta dei carboidrati al fine di una migliore gestione del controllo glicemico risulta indispensabile individuare e superare gli ostacoli che ne limitano l'applicazione.

Secondo il modello "Information-Motivation-Behavioral Skills (IMB) model of health behavior"<sup>(8,9)</sup> (Figura 1) che tiene conto anche di fattori sociali e psicosociali, perché il paziente possa praticare un efficace autocontrollo glicemico deve ricevere informazioni riguardo a) la frequenza e il tempo in cui effettuare la misura glicemica, b) l'interpretazione dei valori glicemici rilevati, c) le azioni da intraprendere sulla base dei risultati. Anche se ben informato il paziente aderirà all'automonitoraggio secondo la frequenza raccomandata solo se motivato. La motivazione è funzione di quanto il paziente pensa di poter fare autonomamente l'automonitoraggio o di aver bisogno di un supporto altrui. Infine, le abilità comportamentali richieste per un efficace automonitoraggio includono: capacità di auto-gestione, capacità di eseguire l'automonitoraggio in modo discreto, senza dolore, capacità di mettere in atto azioni appropriate secondo il valore glicemico riscontrato. Secondo il modello IMB, quanto più una persona con diabete di tipo 1 o 2 è ben informata, ben motivata e con abilità compor-



**Figura 1.** "Information-Motivation-behavioral Skills (IMB) model of health behavior". Modificato da Fisher W.A (The Diabetes Educator 2011 37: 85).

tamentali corrette, tanto più eseguirà in modo regolare ed efficace l'autocontrollo glicemico. Viceversa pazienti con informazioni insufficienti, ostacoli motivazionali, e deficit comportamentali, potrebbero non aderire al programma previsto di automonitoraggio oppure prendere decisioni errate sulla base dell'automonitoraggio eseguito.

Inoltre, anche altri fattori quali uno stato depressivo o problemi finanziari potrebbero influire negativamente sulla capacità di eseguire un corretto autocontrollo in persone ben informate e motivate.

Al fine di valutare eventuali deficit di informazione, ostacoli motivazionali, limiti nella capacità comportamentali e la relazione tra questi deficit e la frequenza di autocontrollo nei pazienti con diabete di tipo 1 e 2, Fisher condusse una indagine online<sup>(10)</sup>. Parteciparono all'indagine 208 pazienti con diabete di tipo 1 e 218 con diabete di tipo 2. Lo studio dimostrò che una grande proporzione di partecipanti risultavano non informati, non motivati o inabili su specifici compiti. Molti diabetici di tipo 1 e 2 erano convinti che non fosse necessario fare l'autocontrollo. Altri riferivano che l'automonitoraggio è doloroso, richiede tempo e ricorda di continuo la malattia. Qualcuno riferiva difficoltà nel ricordare di fare il test, nel portare sempre con sé il glucometro, nel fare il test con discrezione e senza provocare dolore.

I deficit di informazione, motivazione e abilità comportamentali correlavano in modo inverso e significativo con la frequenza dell'automonitoraggio, tanto che i pazienti con diabete di tipo 1 o 2 che risultavano meno

informati, meno motivati o meno abili, riportavano anche una frequenza più bassa di automonitoraggio.

I risultati di questo studio suggeriscono che, dal punto di vista educativo, diventa essenziale accertarsi se il paziente ha le informazioni necessarie, capire se è motivato o meno a praticare l'automonitoraggio e verificare se possiede le abilità specifiche richieste per praticare l'automonitoraggio in modo efficace nel tempo. Nel caso vi fossero dei deficit è necessario colmarli.

Altri fattori che limitano l'uso sia dell'automonitoraggio glicemico che della conta dei CHO sono le ridotte capacità da parte del paziente di "literacy" e "numeracy" ovvero rispettivamente la capacità di comprendere la parola scritta e parlata e la capacità di comprendere e usare i numeri nella vita quotidiana. In particolare la scarsa "literacy" ha maggiori ripercussioni sulla vita quotidiana e in generale sullo stato di salute dell'individuo, mentre la "numeracy" ha maggiori ripercussioni sul controllo glicemico<sup>(11)</sup>. In effetti il diabete è considerata da alcuni "la malattia dei numeri". Ai pazienti viene infatti chiesto di monitorare la glicemia, la dose di insulina, l'esercizio, le calorie, la pressione arteriosa e la severità di sintomi su scale numeriche. Un paziente in terapia insulinica intensiva deve essere in grado di: saper contare, fare calcoli matematici di base, usare frazioni, decimali, percentuali, capire tabelle, grafici e misure, decidere quando usare queste abilità. È stato dimostrato che pazienti con una ridotta capacità di calcolo hanno un peggior controllo metabolico<sup>(12)</sup>. Gli educatori dovrebbero valutare le abilità di "numeracy" del paziente e strutturare degli appositi programmi educa-

ti per far sì che gli individui con scarse abilità possano gestire correttamente la loro malattia.

## Come la tecnologia può aiutare

Con così tanti numeri da registrare, i pazienti possono beneficiare di devices in grado di misurare, registrare e analizzare i dati. In particolare esistono oggi sul mercato glucometri e microinfusori dotati di calcolatore di bolo, in grado quindi di offrire un adeguato supporto a quei pazienti diabetici che pur avendo ridotte capacità di numeracy, sono disposti ad eseguire l'autocontrollo domiciliare delle glicemie e a fare la conta dei CHO.

Il calcolatore di bolo, permette di calcolare la dose di insulina prandiale sulla base dei CHO del pasto, del valore di glicemia preprandiale e dell'insulina attiva.

Una recente metanalisi<sup>(13)</sup> ha valutato l'uso del calcolatore di bolo (gruppo sperimentale) rispetto al calcolo manuale (gruppo di controllo), in pazienti con diabete di tipo 1 e in terapia con microinfusore. Sono stati considerati 6 studi per un totale di 354 soggetti. I dati combinati di due studi randomizzati hanno mostrato che nel gruppo sperimentale, rispetto al gruppo di controllo, vi era un numero significativamente inferiore di boli correttivi e un trend verso un minor numero di episodi ipoglicemici per settimana. Altri autori riportavano nel gruppo sperimentale una significativa riduzione dei valori glicemici post-prandiali, probabilmente riflettendo una maggiore accuratezza nel calcolo della dose di insulina. In 3 trials veniva riportato una maggiore frequenza di automonitoraggio nel gruppo sperimentale, mentre non c'era differenza tra i due gruppi in termini di glicata. I pazienti che utilizzavano il calcolatore di bolo erano soddisfatti del trattamento.

Anche nei soggetti in terapia multiniettiva, il glucometro con incorporato il calcolatore di bolo automatico

è un valore aggiunto. Sussmann<sup>(14)</sup> ha dimostrato infatti che il calcolatore di bolo automatico ha consentito la riduzione dell'errore legato alla sovra o sottostima del bolo insulinico previsto per i pasti al 6% contro il 63% che si registrava con il calcolo manuale del bolo prandiale.

Rispetto al calcolo manuale, il calcolatore automatico del bolo prandiale, risulta essere più facile da usare, aumenta la fiducia nell'accuratezza del calcolo della dose e riduce la paura dell'ipoglicemia<sup>(15)</sup>. L'utilizzo del calcolatore di bolo si associa inoltre ad un miglioramento del controllo metabolico e ad una maggiore soddisfazione nel trattamento sia negli adulti che in bambini ed adolescenti<sup>(16)</sup>. In particolare nello studio di Schmidt<sup>(17)</sup> è stato valutato l'effetto sulla glicata in tre gruppi di pazienti diabetici di tipo 1, in terapia multiniettiva: il primo gruppo di pazienti riceveva solamente educazione alla terapia insulinica intensiva; il secondo gruppo oltre a ricevere l'educazione alla terapia insulinica intensiva veniva istruito sulla conta dei CHO ed infine il terzo gruppo oltre a ricevere lo stesso tipo di educazione del secondo gruppo, poteva utilizzare il calcolatore di bolo. Lo studio ha dimostrato che nel terzo gruppo, rispetto agli altri due, vi era un miglioramento della glicata di quasi un punto in percentuale ed una maggiore soddisfazione per il trattamento. I glucometri dotati di calcolatore di bolo sono quindi molto più che un semplice gadget, rappresentano un valore aggiunto nell'empowerment del paziente, che è ormai considerato essenziale nella gestione del diabete<sup>(2)</sup>.

Un altro strumento che potrebbe aiutare il paziente nella conta dei carboidrati e nel calcolo della dose di insulina prandiale è il Diario Interattivo per il diabete (DID), un software per telefoni cellulari che lavora come calcolatore di carboidrati e di bolo di insulina (Tabella 2). Esso aiuta il paziente nel registrare i valori gli-

Diario interattivo del diabete (DID)	
	<b>Diario glicemico</b> Per registrare la glicemia, l'ora e la dose di insulina somministrata
	<b>Conta dei carboidrati</b> Per quantificare le calorie totali ed i carboidrati assunti durante il pasto selezionando i cibi e la loro quantità dalla lista di immagini
	<b>Lista di scambio</b> Per scambiare i cibi inclusi nella dieta del paziente con altri contenenti lo stesso quantitativo di CHO
	<b>Calcolo del bolo insulinico</b> Per suggerire al paziente il bolo insulinico maggiormente appropriato in relazione al rapporto I:CHO, il fattore di sensibilità e l'obiettivo glicemico
	<b>Diario dell'attività fisica</b> Per gestire la dieta e la dose di insulina considerando l'attività fisica
	<b>Prevenzione delle complicanze</b> Per ricordare le date fissate per le visite di controllo per lo screening delle complicanze diabetiche
	<b>Telemedicina</b> Per mandare i dati completi via SMS al proprio diabetologo

**Tabella 2.** Caratteristiche e funzioni principali del DID. Diario interattivo del diabete. Modificato da Rossi M. (*Diabetes Technol Ther.* 2009;11(1):19-24).

cemici e nel contare i carboidrati del pasto con l'ausilio di una lista di foto di varie porzioni di alimenti.

Sulla base del rapporto Insulina/carboidrati e del fattore di correzione, identificati e prescritti dal team di cura, e dei dati raccolti dal paziente, il DID automaticamente calcola la dose di insulina più appropriata da somministrare a ciascun pasto. Il DID funziona anche come un sistema di telemedicina perché tutti i dati raccolti possono essere spediti al medico ogni 1-3 settimane in media (a seconda delle necessità del paziente) via SMS o internet e visionati al PC e commentati dal personale curante. Il DID si è dimostrato efficace quanto l'educazione standard, nel migliorare il controllo metabolico, assicurando nel contempo molto altri benefici: 1) la riduzione del tempo necessario all'educazione e la semplificazione del calcolo del contenuto in carboidrati del pasti e della dose di insulina da somministrare, 2) la riduzione del rischio di ipoglicemia, 3) il miglioramento della qualità della vita<sup>(18-20)</sup>.

Malgrado i risultati incoraggianti dei vari studi sopraparati, l'adozione dei calcolatori di bolo su larga scala merita alcune considerazioni<sup>(21)</sup>.

I calcolatori di bolo risultano tanto più efficaci quanto più ben regolati risultano. Nel device devono essere introdotti molti parametri, quali il rapporto insulina: carboidrati, il fattore di correzione e la durata d'azione insulinica. Basta che uno di questi non sia corretto perché anche il calcolo risulti sbagliato<sup>(22,23)</sup>. Per esempio, l'errata durata di azione insulinica, necessaria per il calcolo dell'insulina residua, può causare una eccessiva o scarsa insulinizzazione che a sua volta può influenzare profondamente il profilo glicemico, richiedendo frequenti correzioni delle raccomandazioni date dal calcolatore di bolo. D'altra parte, anche un calcolo corretto può richiedere aggiustamenti manuali a causa della notevole variabilità intraindividuale della sensibilità e assorbimento insulinico in caso di esercizio fisico, malattie intercorrenti, variazioni della temperatura ambientale e così via<sup>(24)</sup>.

I calcolatori di bolo oggi sul mercato non tengono conto dell'effetto dei grassi e proteine della dieta sul controllo glicemico, anche se le evidenze scientifiche suggeriscono che questi due macronutrienti dovrebbero essere considerati nel calcolo della dose di insulina prandiale, alla stessa stregua dell'insulina residua. Peraltro, l'individuazione della formula più adatta per stimare la dose insulinica da somministrare al pasto, tenendo anche conto di grassi e proteine, resta ancora oggetto di studio<sup>(25,26)</sup>.

Ai fini di rendere i calcolatori di bolo più precisi possibile occorrerebbe tenere in considerazione, oltre ai CHO, grassi e proteine che si stanno per assumere con il pasto, anche l'insulina somministrata come boli correttivi, i CHO assunti in maniera ravvicinata al pasto e l'attività fisica svolta o che si ha intenzione di svolgere<sup>(27)</sup>.

Inoltre, non va dimenticato che, come per altre applicazioni tecnologiche nel diabete, una scarsa com-

pliance da parte del paziente potrebbe indebolire i benefici del prodotto<sup>(28)</sup>.

Quindi un aspetto chiave per aver successo con la tecnologia è l'educazione. Parallelamente allo sviluppo di tecnologie applicate al diabete, al fine di ottenere il massimo beneficio da esse, è necessario promuovere l'implementazione di programmi educativi volti ad aumentare l'empowerment dei pazienti e la conoscenza degli operatori<sup>(29)</sup>.

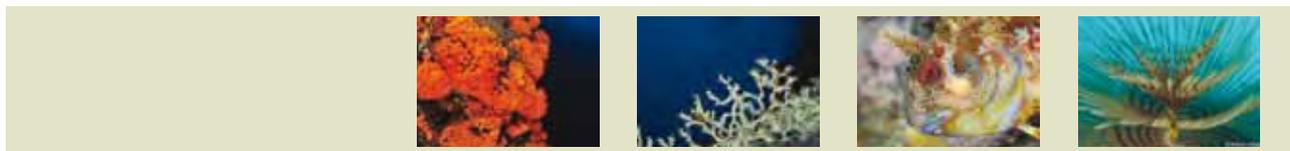
## Conclusioni

Alla luce di quanto esposto possiamo quindi concludere che per la gestione e l'ottimizzazione della terapia insulinica a partire dal monitoraggio domiciliare delle glicemie per poi arrivare alla conta dei CHO risulta fondamentale l'educazione del paziente e lo sviluppo delle sue capacità di coping e di empowerment. Parallelamente al lavoro sul paziente risulta fondamentale anche la formazione del personale medico e paramedico nel garantire una corretta istruzione delle "skills" volte alla gestione domiciliare del diabete. Benché la tecnologia per il diabete sia notevolmente progredita nell'ultimo decennio appare tuttavia fondamentale che il paziente sappia fare autonomamente ciò che il software potrebbe fare al posto suo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahola AJ, Mäkimattila S, Saraheimo M, Mikkilä V, Forsblom C, Freese R, et al. Many patients with Type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately. *Diabetes*;2(3):194-202, 2010.
2. Colin IM, Paris I. Glucose Meters with Built-In Automated Bolus Calculator: Gadget or Real Value for Insulin-Treated Diabetic Patients? *Diabetes Ther*. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
3. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*;16(11):1453-8, 1993.
4. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*; 325:746, 2002.
5. Speight J, Amiel SA, Bradley C, Heller S, Oliver L, Roberts S, Rogers H, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*;89(1):22-9, 2010.
6. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1*, *Diabet Med*;25(2):213-20, 2008.
7. Girelli A, Bruttomesso D, Ciaccio S, Grassi G, Cimino E, Costa S, et al. Evaluation of the personality characteristics of type 1 patients in CSII therapy. *Diabetologia*, 55 Suppl 1, p 968, 2012.

8. Fisher WA, Fisher JD, Harmon J. The Information–Motivation– Behavioral Skills model: a general social psychological approach to understanding and promoting health behavior. In: Suls J, Wallton K, eds. *Social Psychological Foundations of Health and Illness*. London: Blackwell;82-106, 2003.
9. Fisher WA, Schachner H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic children and adolescents—barriers, behaviors, and the search for solutions. *US Endocrinology*;4:2-5, 2009.
10. Fisher WA, Kohut T, Schachner H, Stenger P. Understanding Self-Monitoring of Blood Glucose Among Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes: An Information Motivation Behavioral Skills Analysis. *The Diabetes Educator*;37:85, 2011.
11. Marden S, Thomas PW, Sheppard ZA, Knott J, Lueddeke J, Kerr D. Poor numeracy skills are associated with glycaemic control in Type 1 diabetes. *Diabet Med*;29(5):662-9, 2012.
12. Cavanaugh K et al. Association of numeracy and diabetes control. *Ann Intern Med*; 148(10):737-46, 2008.
13. Ramotowska A, Golicki D, Dzygało K, Szybowska A. The Effect of Using the Insulin Pump Bolus Calculator Compared to Standard Insulin Dosage Calculations in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus - Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013.
14. Sussman A, Taylor EJ, Patel M, Ward J, Alva S, Lawrence A, Ng R. Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol*;6(2):339-44, 2012.
15. Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol*;6(1):144-9, 2012.
16. Colin IM, Paris I. Glucose Meters with Built-In Automated Bolus Calculator: Gadget or Real Value for Insulin-Treated Diabetic Patients? *Diabetes Ther*. 2012 Dec 19. [Epub ahead of print].
17. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care*;35(5):984-90, 2012.
18. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Bruttomesso D, Bartolo PD, Marelli G, et al. Interactive diary for diabetes: A useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*;11(1):19-24, 2009.
19. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*;33(1):109-15, 2010.
20. Rossi MC, Nicolucci A, Lucisano G, Di Bartolo P, Miselli V, Anichini R, et al. on behalf of DID Study Group. “Diabetes interactive diary” telemedicine system vs. Standard carbohydrate counting education in type 1 diabetes: results of a randomized trial. *American Diabetes Association, 72nd Scientific Sessions (Philadelphia, 8-12 June 2012)*.
21. Rossetti P, Vehí J, Revert A, Calm R, Bondia J. Commentary on “Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects”. *J Diabetes Sci Technol*;6(2):345-7, 2012.
22. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for optimal bolus calculator settings in adults. *J Diabetes Sci Technol*;5(1):129–35, 2011.
23. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *J Diabetes Sci Technol*;4(5):1174–81, 2010.
24. Zisser H, Robinson L, Bevier W, Dassau E, Ellingsen C, et al. Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*;10(6):441–4, 2008.
25. Mathews EH, Pelzer R. A new model to estimate bolus insulin need. *Diabetes Technol Ther*;11(12):813-7, 2009 Dec.
26. Pelzer R, Mathews EH, Liebenberg L. Preliminary application of a new bolus insulin model for type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*;13(5):527-35, 2011.
27. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther*;14(1):16-22, 2012.
28. Klonoff DC. The current status of bolus calculator decision-support software. *J Diabetes Sci Technol*;6(5):990-4, 2012.
29. Ahola AJ, Groop PH. Barriers to self-management of diabetes. *Diabet Med*, 2012.



## La terapia insulinica sostitutiva nel diabete di tipo 1. What's next?



G. Grassi  
ggrassi@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo, Città della Salute e della Scienza, Torino

**Parole chiave:** Analoghi dell'insulina, Farmacocinetica, Terapia "basal-bolus"

**Key words:** Insulin analogues, Pharmacokinetics, Basal-bolus therapy

Il Giornale di AMD, 2013;16:150-153

### Riassunto

La terapia insulina ha rivoluzionato il trattamento e la storia naturale del diabete mellito. Dalla scoperta dell'insulina ad oggi la frontiera del trattamento è stata più volte superata. Gli analoghi dell'insulina, rapidi o basali, rappresentano attualmente strumenti importanti per superare le barriere di una terapia insulinica basal-bolus ottimizzata ma non abbiamo ancora ottenuto una piena soluzione del problema. Molte innovazioni ancora ci aspettano, dalla messa in campo di nuovi analoghi a modifiche non strutturali della molecola insulinica, potenzialmente in grado di ottenere sia effetti di emulazione dell'insulinizzazione basale che di risposta rapida all'iperglicemia. Viene presentata una rassegna delle principali novità in questo campo.

### Summary

Insulin therapy has revolutionized the treatment and natural history of diabetes mellitus. Since the discovery of insulin to now the frontier of treatment has often been exceeded. Insulin analogues, as rapid acting or basal analogues, currently represent important tools to overcome the barriers of a basal-bolus insulin therapy improved but we have not yet attained a full solution to the problem. Many innovations still lie ahead in the field of new analogues or non-structural changes of the molecules potentially able to obtain emulation of basal and rapid insulin response to hyperglycemia. In the review is presented an overview of the main innovations in this field.

### La frontiera (e le barriere) della terapia insulinica

La terapia insulinica ha rivoluzionato il trattamento e la storia naturale del diabete in tutte le sue forme. La storia dell'insulina dal 1922 ad oggi è la storia di una frontiera superata e poi rinnovata un passo più avanti nella ricerca di un rimpiazzo fisiologico dell'insulina endogena ed è anche la storia di molte barriere

L'insulina può essere una componente del trattamento per ogni forma di Diabete Mellito, essenziale nel tipo 1 e con uno spazio sempre più preciso anche per il diabete tipo 2. L'opportunità e la necessità della terapia con insulina derivano dal bilanciamento tra capacità secretiva endogena residua e insulino-resistenza con

dipendenza assoluta nel diabete tipo1, insulino-privo e più complessa nel diabete tipo 2 che non raggiunge un controllo glicemico adeguato con il trattamento ipoglicemizzante non-insulinico. La secrezione insulinica nel soggetto non diabetico è modulata dalla risposta al carico glucidico dei pasti e dal fabbisogno basale e questo si traduce in una terapia tradizionalmente divisa in insulina prandiale ed insulina basale.

Dalla scoperta dell'insulina in avanti l'incessante ricerca in campo farmacologico ha sviluppato formulazioni diverse per soddisfare queste esigenze ed oggi abbiamo a disposizione diversi analoghi dell'insulina (rapidi: *lispro, aspart, glulisine*; basali: *glargine, detemir*) con farmacocinetica e farmacodinamica adatte sia a mimare quanto più possibile il picco ormonale post-prandiale che una insulinizzazione basale costante<sup>(1)</sup>.

Di fatto disponiamo di insuline che si avvicinano ma non raggiungono sempre e per tutti i pazienti l'obiettivo di sostituire in modo completo la secrezione endogena e questo per alcuni limiti intrinseci alla modalità di somministrazione sottocutanea e, in particolare nel diabetico tipo 2, per l'associarsi di insulino-resistenza che aggiunge una ulteriore variabile alle molte presenti.

Il percorso verso l'ottimizzazione della "Basal Bolus therapy" (Figura 1) passa attraverso alcune sfide: miglior

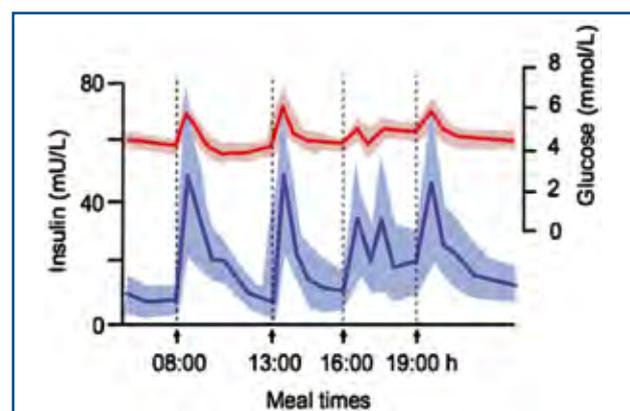


Figura 1. Profili 24-h di glicemia e insulinemia di 12 soggetti normali. Valori medi con 95% CI. Adattato da voce bibliografica 36.

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

controllo dell'iperglicemia post-prandiale, miglior controllo della glicemia al risveglio e lontano dai pasti come espressione di minor variabilità glicemica, riduzione delle ipoglicemie totali/notturne, controllo del peso corporeo, maneggevolezza (ritmi di vita, sport) e sicurezza nel rispetto del rapporto costo/efficacia. Nell'affrontare queste sfide le attuali frontiere relative all'insulina basale vedono affacciarsi due nuove molecole: *Degludec*, recentemente registrata in Europa e *Ly26055141*, oltre alla nuova formulazione della *Glargine*. Queste insuline basali hanno delle chiare aspirazioni: durata d'azione prolungata (>24h in tutti i pazienti), variabilità minima dell'azione, efficacia e sicurezza della molecola, potenziale di combinazione con insuline a rapida durata d'azione. Possiamo concordare con l'affermazione che 90 anni dopo la scoperta e l'utilizzo nell'uomo dell'insulina, siamo ancora alla ricerca di una terapia sostitutiva "fisiologica"<sup>(2)</sup> e che questo miglioramento delle cure passa attraverso la tecnologia<sup>(3)</sup>. Ma alle frontiere che la ricerca farmacologica affronta si affiancano le barriere cliniche che quotidianamente nei Servizi di Diabetologia creano ostacoli e resistenze alla applicazioni di modelli intensivi di terapia insulinica. Un'intervista condotta su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha messo in evidenza la "Paura dell'ipoglicemia" ovvero che: 1/3 degli intervistati dichiara di aver maggior paura dell'ipoglicemia dopo un episodio lieve/moderato mentre 2/3 dei portatori di DMT1 e l'80% dei portatori di DMT2 dopo ipoglicemia severa sviluppavano paura, così che l'atteggiamento più frequente di risposta a queste paure è l'autoriduzione della dose di insulina<sup>(4)</sup>. È nota la relazione esistente tra rischio ipoglicemico e livello di emoglobina glicosilata raggiunto, anche se non è sempre facile reperire dagli studi dati relativi all'ipoglicemia, dato che la maggioranza dei trial sono disegnati per studiare i cambiamenti nel controllo glicemico e, con minor precisione, dati relativi agli eventi ipoglicemici. La rassegna condotta da Little<sup>(5)</sup> ha raccolto dati derivanti dai trial di confronto di *Glargine* e *detemir* rispetto a *NPH*, terapia con microinfusore insulinico in diabetici tipo 1 e 2 ed anche dati da studi di confronto diretto *Glargine* versus *Detemir*. Appare chiaro come l'uso degli analoghi basali riduca il rischio ipoglicemico, sebbene molti studi abbiano escluso soggetti con alterata sensibilità per l'ipoglicemia o precedenti episodi ipoglicemici maggiori. Sulla base di questi elementi sarebbe opportuno avviare studi disegnati specificatamente per mettere in luce il reale impatto degli analoghi basali dell'insulina sul rischio ipoglicemico in cluster di popolazione selezionati per durata di malattia e di terapia insulinica<sup>(5)</sup>.

## Nuove insuline basali

Nel panorama delle nuove insuline basali è attuale l'arrivo dell'insulina *Degludec*, su cui abbiamo molti studi pubblicati: molecolari, di farmacocinetica e farmacodinamica.

Si tratta di un'insulina basale ultra-long, il cui meccanismo di protrazione si basa sulla formazione di multiesameri solubili, una volta iniettata nel sottocute. Il peculiare

profilo ultra-lento di *Degludec* deriva dalla sua struttura appositamente progettata tramite tecniche di ingegneria molecolare<sup>(6)</sup>. La molecola di *Degludec* presenta la stessa sequenza amminoacidica dell'insulina umana tranne che per alcune modifiche sulla catena B, come l'eliminazione di Thr<sup>B30</sup> e l'aggiunta in posizione 29 (Lys<sup>B29</sup>) di un catena di acido grasso di 16 atomi di carbonio, collegato attraverso un acido glutammico spaziatore<sup>(6)</sup>. Tali modifiche permettono la formazione di multiesameri, responsabili del meccanismo di protrazione<sup>(6)</sup>.

In soluzione iniettabile, *Degludec* si trova sotto forma di di-esameri solubili e stabili, ognuno di questi è costituito da due strutture esameriche composte a loro volta da sei monomeri singoli<sup>(7)</sup>. Dopo iniezione sottocutanea, gli eccipienti si disperdono e i diesameri si assemblano per formare multiesameri stabili e solubili, creando così un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo<sup>(7)</sup>. La formazione dei multiesameri è stata chiaramente dimostrata in vitro ed è Zinco-dipendente<sup>(8)</sup>. Gradualmente ogni singola molecola d'insulina si stacca dal multiesamero di appartenenza e lentamente e continuamente passa dal deposito sottocutaneo al circolo ematico<sup>(6)</sup>. Nel flusso sanguigno, i monomeri si legano fortemente ma reversibilmente all'albumina e arrivano ai principali tessuti bersaglio, dove si legano e attivano i recettori dell'insulina<sup>(6)</sup>.

Studi di legame al recettore insulinico e studi in vitro indicano che *Degludec* ha una bassa affinità per il recettore di IGF-1 umano (paragonabile a quella dell'insulina umana) e presenta un basso rapporto potenza mitogenica / potenza metabolica<sup>(6)</sup>.

Grazie a questi multi-esameri *Degludec* ha un profilo d'azione di più di 24 h ( $t_{1/2}$ ) rimanendo in circolo per almeno 96 ore dopo l'iniezione<sup>(7)</sup>. Gli studi disponibili di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) hanno evidenziato per *Degludec* ha una ridotta variabilità intra-soggetto rispetto a *Glargine*<sup>(8)</sup>. L'effetto metabolico inoltre era esattamente equivalente sia nelle prime 12h che nelle seconde<sup>(9)</sup>. I risultati di diversi studi mostrano una tendenza verso un minor tasso di ipoglicemie confermate con *Degludec* rispetto a *Glargine* (0,6 eventi per paziente/anno vs 1,1 eventi per paziente/anno) e una riduzione degli eventi ipoglicemici notturni<sup>(10,11)</sup>.

Una recente meta-analisi degli studi di confronto tra *Glargine* e *Degludec* riporta in sintesi che l'endpoint HbA1c raggiunto è stato simile mentre la glicemia a digiuno è risultata significativamente più bassa con *Degludec*. Il numero di ipoglicemie totali e notturne era minore sia negli studi sul diabete tipo 1 che negli studi sul diabete tipo 2. Non si sono osservate differenze negli eventi cardiovascolari e per le neoplasie<sup>(12)</sup>.

Il panorama delle nuove insuline basali è ricco ed è importante seguire il percorso di un nuovo analogo basale in fase di avanzata ricerca: *LY2605541*. Questa insulina rappresenta uno sviluppo del principio farmaceutico del legame con PEG (Glicole polietilenico)<sup>(13)</sup>. La PEGilazione proteica aumenta sostanzialmente le proprietà idrodina-

miche della molecola rallentando, nel caso dell'insulina, principalmente l'assorbimento dal sottocutaneo ed anche rallentando la clearance renale<sup>(14)</sup>. La molecola di PEG è legata alla Lys<sup>B28</sup> e questa nuova insulina è caratterizzata anch'essa da una durata d'azione prolungata rispetto alla Glargine con una ridotta variabilità intra-individuale<sup>(15)</sup>. I dati preliminari indicherebbero che il trattamento con LY2605541 si associa ad un modesto calo ponderale, al contrario delle comuni terapie insuliniche<sup>(15)</sup>. I dati sono limitati ma nel primo studio pubblicato di fase 2 si evidenzia un migliorato controllo glicemico con incremento delle ipoglicemie totali ma riduzione delle ipoglicemie notturne<sup>(16)</sup>. È ipotizzata, sebbene con meccanismo non completamente chiarito, una maggior epatoselettività<sup>(17)</sup>.

## Analoghi rapidi

Gli analoghi ad azioni rapida attualmente disponibili presentano un profilo farmacocinetico con buone caratteristiche in termini di rapidità d'inizio dell'azione ma non ancora ottimale per una gestione ancora più maneggevole che limiti, ad esempio, la necessità di un timing attento del bolo insulinico pre-prandiale<sup>(18)</sup>, che riduca il rischio di ipoglicemia post-prandiale tardiva e che sia ideale per l'utilizzo nei sistemi ad ansa-chiusa in fase di sperimentazione<sup>(19)</sup>. La ricerca per migliorare la performance degli analoghi rapidi è vivace e molti trial, sebbene di piccole dimensioni, o studi preclinici sfruttano diverse ed innovative strategie. Un strada semplice è quella di *device* che riscaldano la sede di iniezione dell'insulina, aumentando la vasodilatazione e favorendone il rapido assorbimento<sup>(20-22)</sup>. L'utilizzo di questo sistema ha permesso anche in diabetici tipo 2 di ridurre l'escursione glicemica post-prandiale<sup>(23)</sup>. Una tecnica che presenta una elevata semplicità e l'iniezione congiunta dell'enzima ialuronidasi per aumentare la permeabilità del connettivo sottocutaneo. In questo caso gli studi sono stati condotti sia iniettando preliminarmente la ialuronidasi nel sito di iniezione e poi di applicazione del set da infusione per la terapia con microinfusore, sia premiscelando la ialuronidasi con insulina *Lispro* per la multi iniettiva<sup>(24,25)</sup>. Un altro filone di ricerca per favorire la rapidità di assorbimento procede attraverso l'uso di microaghi che iniettando l'insulina alla giunzione dermo-epidermica favorendone l'assorbimento<sup>(26,27)</sup> o l'uso di iniettori senza ago<sup>(28)</sup>. Appare anche promettente l'accoppiamento della molecole con eccipienti che accelerano la dissoluzione degli esameri. In una formulazione, l'EDTA è utilizzato come chelante dello zinco e la presenza di acido citrico maschera le cariche di superficie facilitando la rapida monomerizzazione e l'assorbimento dal sottocute<sup>(29,30)</sup>.

L'attenzione per queste metodiche non correlate alle caratteristiche strutturali della molecola ha il vantaggio di non aumentare le criticità legate ad una manipolazione ulteriore delle molecole, sebbene l'ingegneria proteica si spinge ben oltre, ipotizzando la produzione di "nuovi" aminoacidi che potrebbero aumentare le possibilità di modificare ulteriormente l'assorbimento sottocutaneo<sup>(31)</sup>. Esistono poi, ed

è importante ricordare, le barriere legate alla lipodistrofia da insulina. È noto che errori nella tecnica di iniezione dell'insulina possono causare un'aumentata variabilità glicemica con rischio ipoglicemico e l'aumento delle dosi di insulina utilizzate, non correlato al reale fabbisogno. La letteratura non è univoca a questo riguardo, in quanto esistono alcune voci limitate ma discordi sul ruolo che i noduli lipoipertrofici esercitano sulla farmacodinamica dell'insulina. In un numero limitato di casi emergeva una riduzione del 25% della C<sub>max</sub> dell'insulina plasmatica<sup>(32)</sup> mentre in una osservazione basata sulla registrazione continua della glicemia non emergeva un pattern glicemico particolarmente compromesso dall'iniezione in zone lipodistrofiche, sebbene in presenza di ampia variabilità delle curve glicemiche<sup>(33)</sup>. Viceversa, il controllo glicemico medio in una popolazione di bambini con diabete tipo 1 correla sostanzialmente con il grado di lipodistrofia<sup>(34)</sup>. È evidente che per prevenire queste criticità è indispensabile, rivedere l'organizzazione degli interventi di educazione ed addestramento, prevedendo dei controlli programmati di verifica delle competenze degli pazienti e monitorando con scadenze predefinite i siti di iniezione e le tecniche adottate dai pazienti.

## Il futuro prossimo dei biosimilari dell'insulina

L'utilizzo degli analoghi basali ed in generale degli analoghi dell'insulina presenta un costo sicuramente superiore a quello delle insuline convenzionali. Ciò rappresenta indubbiamente una criticità per un sistema sanitario che vede lievitare globalmente i costi e nuove insuline con costi superiori potrebbero per questo motivo non essere la prima scelta. Quando i farmaci biosimilari si affaceranno anche sul mercato dell'insulina<sup>(35)</sup> il loro minore costo potrebbe rappresentare un elemento di pressione interessante per la riduzione della spesa farmaceutica dei nuovi analoghi. Resta comunque critico il percorso registrativo per i biosimilari.

Una terapia ottimizzata insulinica richiede la conoscenza e comprensione della farmacocinetica e farmacodinamica delle insuline. Questo significa conoscere e valutare con attenzione: le preparazioni insuliniche, dimensioni e caratteristiche del deposito sottocutaneo, tecnica di iniezione, siti di iniezione, ruolo del flusso vascolare sottocutaneo. Per il successo della terapia insulinica è indispensabile un'attenta gestione dell'interazione esistente tra terapia insulinica e stile di vita, tra insulina ed alimentazione, tra insulina ed attività fisica, senza dimenticare come l'autocontrollo sia parte integrante dell'attuale modello di terapia.

La ricerca in campo farmacologico per l'insulina non cessa di avanzare e di affrontare nuove sfide. Il presente con uno sguardo attento per l'innovazione è una responsabilità stimolante e di primaria importanza per garantire una cura attenta della malattia diabetica.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Klein O, Lyngge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*; 9(3), 290-299, 2007.
2. Zinman B. Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *Int J Clin Pract*;123:47-50, 2001.
3. Tamborlane WV, Bonfig W, Boland E. Recent advances in treatment of youth with Type 1 diabetes: better care through technology. *Diabetic Med*;18(11):864-70, 2001.
4. Nicolucci A. Ipoglicemie: aspetti clinici e impatto sociale ed economico. *Il Giornale di AMD*;15; Suppl 3:15-18, 2012.
5. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther*; 13, Suppl 1:S53-64, 2011.
6. Simon, ACR, De Vries J, Jun H. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 13 (S1), S-103-S-108, 2011.
7. Jonassen I, Havelund S, Ribel U et al 2010. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multihexamer formation [abstract]. *Diabete*; 59 (Suppl 1):A11, 2010.
8. Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Bottcher SG, Granhall C, Haahr H, Jonassen I. Multihexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetes*; 60 (Suppl 1), Abstract 42-LB, 2011.
9. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Stryhn TK, Haahr H. Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions. *Diabetologia*; 53(Suppl 1):S387, 2010.
10. Birkeland KI, Home P D, Wendisch U et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diab Care*; 34(3), 661-665, 2011.
11. Heise T, Tack C J, Cuddihy R et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diab Care*; 34 (3), 669-674, 2011.
12. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin. A meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin*. 2013 Feb 13. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368895>.
13. Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. *Drug Metabol Dispos*;35:9-16, 2007.
14. Hansen RJ, Cutler JGB, Vick A, Koester A, Li S, Siesky AM, et al. LY2605541: Leveraging hydrodynamic size to develop a novel basal insulin 896-P. American Diabetes Association 72<sup>nd</sup> Edizione. Philadelphia, PA Poster 2012.
15. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diab Care*;35(11): 2140-7, 2012.
16. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, Morrow LA, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. Better Glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in Type 1 Diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care*;36(3):522-8, 2013.
17. Moore MC, Smith MS, Mace KF et al. Novel PEGylated basal Insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism American. Diabetes Association 72esima Edizione. Philadelphia, PA Poster 2012.
18. Scaramuzza AE, Iafusco D, Santoro L, Bosetti A, De Palma A, Spiri D, Marneli C, Zuccotti GV. Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (TiBoDiStudy). *Diabetes Technol Ther*;12(2):149-52, 2010.
19. Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Med*;9:120, 2011.
20. Raz I, Weiss R, Yegorchikov Y, Bitton G, Nagar R, Pesach B. Effect of a local heating device on insulin and glucose pharmacokinetic profiles in an open-label, randomized, two-period, one-way crossover study in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Ther*;31:980-7, 2009.
21. Jakobsen LA, Jensen A, Larsen LE, Sorensen MR, Hoeck HC, Arendt-Nielsen L, et al. Effect of cutaneous blood flow on absorption of insulin: a methodological study in healthy male volunteers. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*;3:257-65, 2011.
22. Freckmann G, Pleus S, Westhoff A, Krinelke LG, Buhr A, Jendrike N, Haug C. Clinical performance of a device that applies local heat to the insulin infusion site: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol*;6(2):320-7, 2012.
23. Freckmann G, Pleus S, Haug C, Bitton G, Nagar R. Increasing local blood flow by warming the application site: beneficial effects on postprandial glycemic excursions. *J Diabetes Sci Technol*;6(4):780-5, 2012.
24. Vaughn DE, Muchmore DB. Use of recombinant human hyaluronidase to accelerate rapid insulin analogue absorption: experience with subcutaneous skin injection and continuous infusion. *Endocr Pract*;17:914-21, 2011.
25. Skyler JS, Garg S., Hirsch IB, Blevins T, Vaughn DE, Muchmore DB Human hyaluronidase + rapid analogue insulin (RAI) improve postprandial glycaemic control in type 1 diabetes compared to insulin lispro alone. EASD 2012 oral presentation.
26. Nordquist L, Roxhed N, Griss P, Stemme G. Novel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control: an initial comparison with subcutaneous administration. *Pharm Res*;24:1381-8, 2007.
27. Pettis RJ, Ginsberg B, Hirsch L, Sutter D, Keith S, McVey E, et al. Intradermal microneedle delivery of insulin lispro achieves faster insulin absorption and insulin action than subcutaneous injection. *Diabetes Technol Ther*;13:435-42, 2011.
28. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diab Care*;34:1804-8, 2011.
29. Hompesch M, McManus L, Pohl R, Simms P, Pftzner A, Bulow E, et al. Intra-individual variability of the metabolic effect of a novel rapid-acting insulin (VIAject) in comparison to regular human insulin. *J Diabetes Sci Technol*;2:568-71, 2008.
30. Heinemann L, Nosek L, Flacke F, et al. U-100, pH-Neutral formulation of VIAject (R): faster onset of action than insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diab Obes Metab*;14:222-227, 2011.
31. Young TS, Schultz PG. Beyond the canonical 20 amino acids: expanding the genetic lexicon. *J Biol Chem*; 285(15):11039-44, 2010.
32. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins PE. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diab Care*;28(8):2025-7, 2005.
33. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, Wu T, Yue DK. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diab Obes Metab*;11(5):460-3, 2009.
34. Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diab Technol Ther*;5(2):167-73, 2003.
35. Heinemann L. Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther*; 12(8):1009-16, 2012.
36. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet*; 358:739-46, 2001.

## Modelli assistenziali ed esiti in diabetologia



R. Gnavi

roberto.gnavi@epi.piemonte.it

Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASL TO3, Regione Piemonte

**Parole chiave:** Diabete mellito, Assistenza sanitaria, Esiti

**Key words:** Diabetes mellitus, Health care, Outcomes

Il Giornale di AMD, 2013;16:154-158

### Riassunto

Il diabete rappresenta uno dei principali problemi sanitari dei prossimi anni per il suo alto tributo in termini di morbidità, mortalità e costi. La realizzazione di sistemi di sorveglianza in grado di monitorare il processo e gli esiti dell'assistenza è di grande importanza per una corretta programmazione sanitaria. Questo lavoro presenta una sintesi dei metodi e dei principali risultati ottenuti dallo Studio Longitudinale di Torino, con particolare riferimento agli esiti a distanza di differenti modelli assistenziali.

**Metodi.** Integrando tre fonti informative (registro delle persone con diabete, prescrizioni farmaceutiche e ricoveri ospedalieri) viene identificata una coorte di residenti con diagnosi di diabete. Il modello assistenziale è definito attraverso appaiamento con l'archivio delle prestazioni specialistiche effettuate nei 12 mesi precedenti e classificato in 4 gruppi: soggetti seguiti solo dal MMG (19,5%); seguiti dal MMG e diabetologo (32,5%); seguiti dal MMG e aderenti a linee guida (6,3%); seguiti da MMG, diabetologia e aderenti a linee guida (19,6%). Questi pazienti sono sottoposti a follow-up di mortalità e di incidenza di complicanze di 4 anni e l'associazione con il modello assistenziale analizzata attraverso modelli multivariati aggiustando per numerosi confondenti.

**Risultati.** Il rischio di eventi avversi (mortalità, incidenza di IMA, incidenza di ictus, amputazioni) a 4 anni è più basso nei soggetti seguiti da MMG e diabetologo e che aderiscono alle linee guida rispetto a pazienti seguiti con modelli assistenziali meno integrati.

**Conclusioni.** Un elevato livello di integrazione tra MMG e specialisti, unitamente all'aderenza a linee guida raccomandate riduce il rischio di esiti sfavorevoli.

### Summary

Diabetes is a major health problem because of its burden of mortality, morbidity and costs. There is a high need of surveillance systems to monitor the process and outcomes of the disease at population level. The aim of this paper is to report the methods and the main results of a surveillance system implemented in the city of Torino, with particular emphasis on the role that different models of care play on health outcomes.

**Method.** People with diabetes resident in Torino were identified through record linkage of three data sources: the register of persons with diabetes, hospital discharges and prescription of antidiabetic drugs. Data on laboratory tests and specialist medical examinations were collected from administrative data sources to identify four different models of care: from a strongly integrated model (General Practitioner, specialist and guide-line based) to a

GP based only. Differences in mortality and incidence of diabetes-related complications were studied in a 4-year follow-up.

**Results.** Patients cared according to a "shared" model and following guide-lines had lower risk of adverse outcomes compared to patients cared in a less structured way.

**Conclusions.** Patients cared with a pathway based on both primary and specialist care have more favourable outcomes, provided that guidelines are correctly implemented.

### Introduzione

È ben noto come il diabete mellito rappresenti uno dei principali problemi sanitari dei prossimi anni per il suo alto tributo in termini di morbidità, mortalità e costi. Il numero di pazienti affetti da diabete è destinato ad aumentare a causa dell'invecchiamento della popolazione, delle modificazioni negli stili di vita (aumento dell'obesità e della sedentarietà), ma anche dell'aumentata sopravvivenza dei pazienti<sup>(1)</sup>. Si stima che la spesa per l'assistenza al diabete ammonti a circa il 10% del fondo sanitario<sup>(2)</sup> e che sia destinata ad incrementare sia per l'accresciuto numero di pazienti in trattamento, sia per l'introduzione sul mercato di terapie nuove e costose; a titolo d'esempio, nel corso degli anni 2000 il consumo di farmaci per il diabete è cresciuto mediamente del 5% all'anno<sup>(3)</sup>. È altresì noto come la qualità dell'assistenza offerta ai pazienti diabetici sia in grado di influenzare gli esiti della malattia sia in termini di sopravvivenza, sia di incidenza di complicanze<sup>(4-6)</sup>. Nonostante la disponibilità di linee guida per il monitoraggio e il trattamento del diabete, in numerosi Paesi, tra cui l'Italia, è stata evidenziata una grande variabilità geografica e sociale nella qualità dell'assistenza erogata<sup>(7,8)</sup>. È quindi importante disporre di sistemi di sorveglianza in grado di monitorare il processo e gli esiti dell'assistenza per individuare punti di forza e criticità sulle quali intervenire. A questo scopo, da alcuni anni è stato realizzato a Torino un sistema di sorveglianza su base di popolazione che ha consentito di monitorare oltre alla prevalenza della malattia, anche il percorso assistenziale seguito dai pazienti misurando indicatori di processo e di esito.

Questo lavoro descrive i metodi utilizzati per la realizzazione del sistema di sorveglianza e riporta una

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

sintesi dei principali risultati ottenuti nell'ambito della valutazione dell'assistenza alla popolazione diabetica residente a Torino, con particolare attenzione alle differenze tra diversi modelli assistenziali.

## Metodi

**La popolazione.** La popolazione in studio è costituita dalle persone con diagnosi di diabete residenti a Torino; nei diversi studi qui riportati, il momento di definizione della popolazione in studio è variato in funzione degli obiettivi dello studio e/o degli aggiornamenti delle diverse fonti informative utilizzate nel corso degli anni 2000. Il metodo, tuttavia, è sempre rimasto invariato ed è descritto in dettaglio in altra sede<sup>(9,10)</sup>. In sintesi, per definire la popolazione con diabete, sono state utilizzate tre fonti informative differenti: la prima è costituita dall'archivio regionale dei ricoveri ospedalieri, dal quale sono state selezionate tutte le dimissioni con diagnosi (principale o secondaria) di diabete (codice IDC9-CM = 250) avvenute in un periodo di 5 anni; la seconda fonte è costituita dall'archivio regionale delle prescrizioni farmaceutiche, dal quale sono stati estratti i soggetti con almeno due prescrizioni di ipoglicemizzanti (orali o insulina) nel corso di un anno; la terza fonte è il registro regionale dei soggetti con diabete<sup>(11)</sup>, l'iscrizione al quale dà diritto all'esenzione dal pagamento di tutte le spese sanitarie connesse al diabete. Le tre fonti di dati sono quindi appaiate tra loro con una procedura di *record-linkage* deterministico, basato su una chiave identificativa univoca anonima, allo scopo di identificare tutti i soggetti presenti almeno una volta in almeno uno degli archivi. L'archivio così risultante è ulteriormente appaiato all'Anagrafe del Comune di Torino allo scopo di definire l'esistenza in vita (escludendo cioè i soggetti eventualmente deceduti tra il momento di rilevazione all'interno della fonte e la data di interesse) e la residenza in Torino (escludendo cioè i soggetti eventualmente emigrati tra il momento di rilevazione all'interno della fonte e la data di interesse); l'appaiamento all'Anagrafe comunale consente anche di assegnare a tutti i soggetti sia variabili demografiche corrette (sexo e data di nascita), sia variabili sociali (stato civile, titolo di studio).

**Il follow-up e gli esiti.** A partire dalla data indice, i pazienti vengono seguiti per un follow-up di mortalità attraverso il *record-linkage* con il registro di mortalità della città di Torino e di ospedalizzazione per la stima dell'incidenza di eventi avversi correlati al diabete (incidenza di infarto miocardico acuto, ictus, amputazioni non traumatiche degli arti inferiori)<sup>(12-14)</sup>.

**Il modello di assistenza.** Come descritto in dettaglio altrove<sup>(15)</sup>, il modello di assistenza seguito dai pazienti con diabete è stato classificato in 4 livelli: 1) seguito dal MMG + diabetologo e con aderenza alle linee guida; 2) seguito dal MMG + diabetologo senza evidenza di aderenza alle linee guida; 3) seguito dal MMG e aderente alle linee guida, senza evidenza di visita diabetologica; 4) seguito solo dal MMG, senza evidenza di visita diabetologica, né di aderenza alle linee guida. Sia la visita diabetologica, sia l'aderenza alle linee guida sono state rilevate nei 12 mesi precedenti l'inizio del follow-up mediante *record-linkage* con l'archivio delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. L'aderenza alle linee guida è stata definita come misurazione (nei 12 mesi precedenti) dell'emoglobina glicata e almeno due tra microalbuminuria, colesterolemia e valutazione oculistica<sup>(16)</sup>.

**Complessità assistenziale.** Allo scopo di tenere conto di differenze nella gravità o nella complessità assistenziale, i pazienti sono stati classificati in tre gruppi sulla base della terapia in atto: 1) pazienti in trattamento insulinico, se dall'archivio delle prescrizioni specialistiche risultava almeno una prescrizione di insulina nei 12 mesi precedenti l'inizio del follow-up; 2) pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali se nei 12 mesi precedenti risultavano almeno due prescrizioni di ipoglicemizzanti orali, senza prescrizioni di insulina; 3) pazienti senza alcun trattamento, se nei 12 mesi precedenti l'inizio del follow-up non risultava la prescrizione di alcun farmaco ipoglicemizzante. Per scopi di *risk-adjustment*, dove appropriato, è stato anche utilizzato un indicatore di presenza di malattia cardiovascolare, definita come dimissione per una patologia cardio-cerebrovascolare nei 5 anni precedenti la data di inizio del follow-up.

La figura 1 riporta il flow-chart delle modalità di selezione della coorte di pazienti e di follow-up.

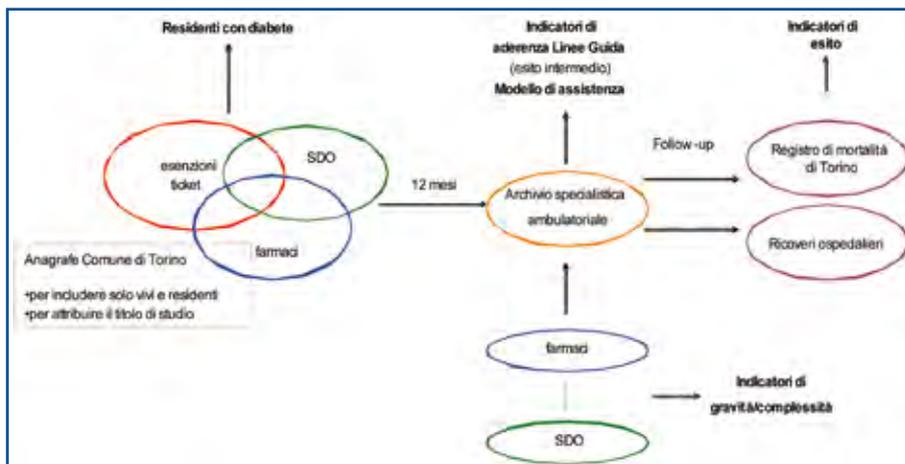


Figura 1. Fonti informative per l'identificazione dei casi di diabete e per il follow-up.

**Analisi statistica.** L'inizio del follow-up è stato definito in modo differente nei diversi studi, mentre il termine del follow-up è stato considerato alla data di occorrenza dell'evento (decesso, ricovero) o alla data di fine predefinita. I pazienti emigrati prima del termine sono stati considerati persi al follow-up (4,3% in 4 anni) e il tempo-persona considerato sino alla data di emigrazione. I giorni di follow-up sono stati calcolati come la differenza tra data di inizio del follow-up e la data dell'evento in studio, dell'emigrazione o del termine dello studio, a seconda dei casi. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier. I rischi relativi tra differenti gruppi in studio sono stati stimati mediante modelli di

Poisson aggiustati per età, sesso, titolo di studio, terapia in atto, precedenti eventi cardiovascolari e ASL di residenza dove appropriato.

## Risultati e discussione

Al 31 luglio 2003 erano state identificate 33.453 persone di età superiore a 20 anni con una diagnosi di diabete, le cui caratteristiche sono riportate in tabella 1<sup>(16)</sup>. In un anno di follow-up, il 71% aveva effettuato almeno una misurazione dell'emoglobina glicata, il 65% una colesterolemia, il 31% un dosaggio della microalbuminuria, il 33% un ECG, il 25% una valutazione oculistica.

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione con diabete a Torino al 31 luglio 2003 e accertamenti effettuati in 1 anno.

	n	HbA <sub>1c</sub>	Colesterolo	Microalbumin.	Diabetologo	Valutazione oculistica	ECG	Aderenza linee guida
	(%)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)				
Totale	33453	71,0 (70,5-71,5)	64,7 (64,1-65,2)	31,0 (30,5-31,5)	67,5 (67,0-68,0)	23,6 (23,2-24,1)	33,3 (32,8-33,8)	35,8 (35,3-36,3)
<b>Sesso</b>								
donne	16517 (49,4)	70,6 (69,9-71,3)	64,4 (63,6-65,1)	29,6 (28,9-30,3)	67,4 (66,7-68,2)	22,5 (21,9-23,2)	32,2 (31,5-32,9)	34,5 (33,8-35,3)
uomini	16936 (50,1)	71,3 (70,7-72,0)	65,0 (64,2-65,7)	32,4 (31,7-33,1)	67,6 (66,9-68,3)	24,6 (24,0-25,3)	34,4 (33,6-35,1)	37,1 (36,4-37,8)
<b>Età</b>								
21-44	1446 (4,3)	66,9 (64,5-69,3)	55,0 (52,5-57,6)	38,0 (35,5-40,5)	61,1 (58,6-63,6)	30,3 (28,0-32,7)	17,5 (15,6-19,6)	40,4 (37,9-43,0)
45-54	2983 (8,9)	66,4 (64,7-68,1)	60,7 (58,9-62,4)	35,7 (34,1-37,5)	67,1 (65,4-68,8)	27,2 (25,7-28,9)	27,3 (25,7-28,9)	39,9 (38,1-41,6)
55-64	7690 (23,0)	73,9 (72,9-74,9)	67,4 (66,4-68,5)	38,4 (37,3-39,5)	72,4 (71,4-73,4)	28,0 (27,0-29,0)	34,2 (33,2-35,3)	42,9 (41,8-44,0)
65-74	11478 (34,3)	76,4 (75,6-77,2)	72,2 (71,3-73,0)	33,9 (33,0-34,8)	73,5 (72,7-74,3)	25,5 (24,7-26,4)	38,2 (37,3-39,1)	40,2 (39,3-41,1)
>=75	9856 (29,5)	64,1 (63,1-65,1)	57,2 (56,2-58,2)	19,3 (18,5-20,1)	58,7 (57,7-59,7)	15,3 (14,5-16,0)	31,7 (30,7-32,6)	23,2 (22,4-24,1)
<b>Titolo di studio</b>								
alto	5018 (15,0)	68,4 (67,1-69,7)	63,5 (62,2-64,9)	31,8 (30,5-33,1)	59,6 (58,2-61,0)	23,1 (22,0-24,3)	26,5 (25,3-27,7)	35,9 (34,6-37,2)
medio	8901 (26,6)	72,5 (71,5-73,4)	66,8 (65,9-67,8)	33,7 (32,7-34,7)	67,9 (66,9-68,8)	25,3 (24,4-26,2)	32,9 (31,9-33,9)	38,8 (37,8-39,8)
basso	19534 (58,4)	71,0 (70,3-71,6)	64,5 (63,8-65,2)	29,8 (29,1-30,4)	70,0 (69,4-70,7)	22,9 (22,3-23,5)	35,6 (34,9-36,3)	34,7 (34,0-35,4)
<b>Patologia cardiovascolare</b>								
Si	6815 (20,4)	65,4 (64,3-66,6)	64,0 (62,8-65,2)	24,1 (23,1-25,2)	61,1 (59,9-62,2)	20,1 (19,1-21,1)	42,9 (41,7-44,1)	29,5 (28,4-30,6)
<b>Terapia</b>								
Nessuna terapia farmacologica	7023 (21,0)	44,9 (43,7-46,1)	52,2 (51,0--3,5)	17,1 (16,2-18,0)	40,2 (39,0-41,4)	13,5 (12,7-14,4)	26,3 (25,3-27,4)	19,7 (18,8-20,7)
Ipoglicemizzanti orali	17765 (53,1)	76,2 (75,6-76,8)	68,3 (67,6-69,0)	33,5 (32,8-34,2)	72,9 (72,3-73,6)	24,7 (24,1-25,4)	34,6 (33,9-35,3)	38,6 (37,9-39,4)
insulina	8665 (25,9)	80,3 (79,4-81,1)	66,6 (65,6-67,6)	36,4 (35,4-37,5)	77,4 (76,5-78,3)	29,0 (28,0-30,0)	35,9 (34,9-36,9)	42,2 (41,2-43,3)

Una valutazione più completa secondo linee guida era stata effettuata solo dal 36% dei pazienti. All'analisi multivariata il predittore maggiormente correlato all'indice di aderenza alle linee guida (ed anche ai singoli esami di laboratorio) era la terapia in atto: i soggetti insulinotrattati presentavano una probabilità di aderire alle linee guida di oltre due volte superiore rispetto ai soggetti senza terapia farmacologica; nei soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali la probabilità era di quasi due volte superiore. Al crescere della complessità clinica del paziente, quindi, cresceva anche la probabilità di effettuare gli esami raccomandati. Un effetto importante riportato in questo studio era la modificazione di effetto introdotta dalla visita diabetologica: tra i pazienti seguiti dal diabetologo nell'anno precedente (circa i due terzi) la probabilità di avere effettuato gli esami raccomandati dalle linee guida era poco influenzata dalla complessità della malattia (Rischio Relativo tra pazienti in insulina e pazienti senza terapia farmacologica = 1.24 statisticamente significativo). Al contrario, tra i pazienti che non erano seguiti dal diabetologo, la differenza tra pazienti in trattamento insulinico e pazienti non trattati era di oltre 3 volte e mezzo (RR = 3,68 statisticamente significativo). È possibile che tra i pazienti non seguiti da centri di diabetologia la terapia insulinica abbia un effetto di "richiamo" rispetto all'esigenza di monitoraggio dei parametri ematochimici necessari alla prevenzione delle complicanze del diabete, mentre la semplice terapia orale o dietetica faccia percepire la malattia come meno grave<sup>(16)</sup>.

L'impatto dell'aderenza alle linee guida è stato studiato in un lavoro successivo<sup>(15)</sup>, nel quale mortalità e incidenza di complicanze sono state confrontate tra 4 modalità assistenziali differenti (tabella 2). In 4 anni di follow-up, il

rischio di eventi avversi (mortalità, incidenza di IMA, incidenza di ictus, amputazioni) si è dimostrato costantemente più basso nei soggetti seguiti da MMG e diabetologo e che seguivano le linee guida, rispetto a pazienti seguiti dal solo MMG; è da notare anche come la sola presenza del diabetologo + MMG non migliorasse la prognosi se non accompagnata dall'aderenza alle linee guida.

È importante riportare come un contributo originale dello Studio di Torino sia costituito dallo studio dell'impatto che delle differenze sociali sulla prevalenza e sugli esiti del diabete. È stato infatti evidenziato che, sebbene la prevalenza di malattia sia più elevata nei gruppi sociali più svantaggiati, in particolare tra le donne<sup>(10)</sup>, la mortalità e le complicanze cardiovascolari non mostrino un gradiente sociale che, invece, è ben presente nella popolazione non diabetica<sup>(14,16,17)</sup>. Il modello di assistenza integrato (*shared*) sembra essere quello maggiormente in grado di offrire un'elevata qualità di assistenza a tutti i gruppi sociali<sup>(20)</sup>.

## Conclusioni

L'assistenza territoriale al diabete di tipo 2 può essere erogata o dai Servizi di Diabetologia, o dalla Medicina generale, o dalla integrazione dei due livelli di intervento. Mentre sembra esserci un buon grado di evidenze scientifiche che l'accesso a centri specialistici migliori la prognosi a lungo termine<sup>(4,6)</sup>, le evidenze a supporto dell'efficacia dei modelli di "shared care" delle patologie croniche sono ancora contraddittorie<sup>(19)</sup>.

I principali risultati sino ad ora prodotti dallo studio di Torino evidenziano come un elevato livello di integrazione tra MMG e specialisti, unitamente all'aderenza alle linee guida, sia in grado di aumentare la sopravvivenza e di ridurre l'incidenza di complicanze nei pazienti diabetici; inoltre, questi esiti favorevoli di salute si accompagnano a una riduzione delle differenze sociali e, analisi preliminari, sembrano anche indicare costi minori rispetto ad altri modelli di assistenza, soprattutto grazie al minore ricorso al ricovero ospedaliero<sup>(20)</sup>.

I risultati provenienti dallo studio di Torino confermano il fatto che una maggiore attenzione ai modelli organizzativi "evidence based" sia in grado di portare a miglioramenti nella salute dei pazienti di livello simile o superiore a quello che si ottiene dall'introduzione di nuove molecole<sup>(6)</sup>. La sanità pubblica dovrebbe quindi impegnarsi a far sì che quanti più pazienti con diabete vengano "spostati" da modelli di assistenza di tipo "on demand" a modelli di assistenza caratterizzati da una forte collaborazione tra Medici di Famiglia e specialisti e da un altrettanto forte aderenza alle linee guida.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*;27:1047-53, 2004.

**Tabella 2.** Esiti a 4 anni per modalità assistenziale in persone con diabete a Torino, 2003-2006.

	Diabetologo + MMG + linee guida (n = 6084)	Diabetologo + MMG (n = 10997)	MMG + linee guida (n = 1950)	MMG (n = 12073)
<b>Mortalità</b>	RR	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Tutte le cause	1	1.29 (1.17-1.41)	0.95 (0.81-1.12)	1.72 (1.57-1.89)
M. circolatorie	1	1.19 (1.03-1.38)	1.06 (0.82-1.37)	1.74 (1.50-2.01)
<b>Incidenza</b>				
IMA	1	1.24 (1.04-1.47)	1.22 (0.92-1.60)	1.31 (1.10-1.55)
Ictus	1	1.14 (0.95-1.38)	0.77 (0.54-1.09)	1.32 (1.09-1.59)
Amputazioni	1	1.57 (0.99-2.50)	1.15 (0.51-2.56)	2.03 (1.26-3.28)

Modello di Poisson, aggiustato per genere, età, istruzione, terapia, ASL residenza

2. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnavi R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;22(8):684-90, 2012.
3. Maggini M, Da Cas R. Variabilità regionale nelle prescrizioni di farmaci per il diabete. In: Bruno G ed. *Il diabete in Italia*. Edizioni Minerva Medica, Torino 2012.
4. Verlato G, Muggeo M, Bonora e, Corbellini m, Bressan F, de Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona diabetes study. *Diabetes Care*; 19:211-3, 1996.
5. Giorda C, Petrelli A, Gnavi R, and the Regional Board for Diabetes care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med*;23:377-383, 2006.
6. Giorda C. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.07.001>.
7. Hippisley-Cox J, O'Hanlon S, Coupland C. Association of deprivation, ethnicity, and sex with quality indicators for diabetes: population based survey of 53 000 patients in primary care. *BMJ*;329:1267-1270, 2004.
8. Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozi O, Scondotto S, Binkin N, Giusti A, Maggini M, Perra A, Caffari B. I risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di sanità; (Rapporti ISTISAN 07/10), 2007.
9. Gnavi R, Karaghiosoff L, Balzi D, Barchielli A, Canova C, Demaria M, Pellizzari M, Rigon S, Tessari R, Simonato L. Stima della prevalenza di diabete basata su dati sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane. *Epidemiol Prev*; 32(3) suppl 1:15-21, 2008.
10. Gnavi 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*; 18(10): 678-682, 2008.
11. Gnavi R, Karaghiosoff L, Dalmaso M, Bruno G. Validazione dell'archivio di esenzione per diabete della Regione Piemonte: vantaggi e limiti per un uso epidemiologico. *Epidemiol Prev*; 30:59-64, 2006.
12. Barchielli A, Balzi D, Bruni A, Canova C, Cesaroni G, Gnavi R, Picariello R, Inio A, Protti M, Romanelli A, Tessari R, Vigotti MA, Simonato L. Stima dell'incidenza di infarto miocardico acuto basata su dati sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane. *Epidemiol Prev*; 32(3) suppl 1:30-37, 2008.
13. Tancioni V, Collini F, Balzi D, Barchielli A, Gnavi R, Picariello R, Tessari R, Simonato L. Stima dell'incidenza di ictus acuto basata su dati sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane. *Epidemiol Prev*; 32(3) suppl 1:38-45, 2008.
14. Gnavi R, Canova C, Picariello R, Tessari R, Giorda C, Simonato L, Costa G. Mortality, incidence of cardiovascular diseases, and educational level among the diabetic and non-diabetic populations in two large Italian cities. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:205-212. doi:10.1016/j.diabres.2011.02.011.
15. Giorda C, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Gnavi R. The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. *PlosOne* 2012; 7(4):e33839 doi:10.1371/journal.pone.0033839.
16. Gnavi R, Picariello R, Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: the population based Torino study. *Diabetes Care* 2009;32:1980-1985. doi:10.2337/dc09-0647.
17. Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, Spadea T, Carta Q, Costa G. Mortality and educational level among diabetic and non-diabetic people in the Turin Longitudinal Study: a 9 year follow-up. *Int J Epidemiol*;33:864-71, 2004.
18. Picariello R, Giorda C, Costa G, Gnavi R. Modelli assistenziali, aderenza a linee guida ed equità negli esiti del diabete. In: *Atti del XXXVI Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. *Epidemiol Prev*; 36(5) suppl 5:11, 2012.
19. Smith SM, Allwright S, O'Dowd T. Effectiveness of shared care across the interface between primary and specialty care in chronic disease management. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004910. DOI: 10.1002/14651858.CD004910.pub2.
20. Picariello R, Petrelli A, Gnavi R, Giorda C, Costa G. La spesa per patologia diabetica in funzione del profilo assistenziale e del livello socioeconomico: analisi longitudinale sulla popolazione di Torino. In: *Atti del XXXVI Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia*. *Epidemiol Prev*; 36(5) suppl 5:61, 2012.



## L'autocontrollo strutturato nel diabete gestazionale (GDM)



L. Tonutti

tonutti.laura@aoud.sanita.fvg.it

Responsabile SOS di Diabetologia - SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

**Parole chiave:** Diabete gestazionale, Autocontrollo strutturato, Appropriatelyzza

**Key words:** Gestational diabetes, Glucose monitoring management, Appropriateness

Il Giornale di AMD, 2013;16:159-161

### Riassunto

*I nuovi criteri diagnostici hanno quasi raddoppiato il numero di donne classificate come affette da diabete gestazionale (GDM). Questo ha comportato importanti ricadute economiche ed organizzative legate al follow-up clinico e metabolico intensivo durante la gravidanza, comprendente l'autocontrollo glicemico.*

*Le linee guida internazionali ed italiane confermano che l'autocontrollo glicemico è uno strumento importante nella gestione delle donne affette da GDM, anche se trattate con sola dieta, in base alle evidenze della sua efficacia nel miglioramento dei risultati di salute per la madre e per il bambino.*

### Summary

*The new diagnostic criteria nearly doubled the number of women classified as GDM. This led to remarkable economic and organizational implications related to the intensive metabolic and clinical follow-up during pregnancy, including SMBG.*

*Both Italian and International guidelines confirm that SMBG is a valuable tool in the management of patients with GDM, even if treated only by diet, supported by the evidence of its efficacy in improving health outcomes for women and babies.*

Il diabete gestazionale (GDM) è una alterazione del metabolismo glucidico, individuato per la prima volta durante la gravidanza, che regredisce solitamente dopo il parto e che, in alcuni casi, si ripresenta a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Diagnosticare e trattare il diabete durante la gravidanza è fondamentale al fine di evitare problematiche sia alla madre che al feto e la sua diagnosi costituisce un'opportunità nella strategia di prevenzione del diabete tipo 2.

La diffusione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del GDM, quelle dello IADPSG prima<sup>(1)</sup> e successivamente quelle dell'ISS<sup>(2)</sup>, attualmente adottate nel nostro Paese, ha determinato un aumento delle diagnosi di GDM e della esigenza di uno specifico follow-up clinico e metabolico.

L'incremento oscilla da 1,5 a 3 volte a seconda delle popolazioni confrontate<sup>(3,4,7)</sup> e se nell'analisi dei dati

sia stato tenuto in considerazione il gruppo di donne precedentemente etichettate come affette da alterazioni minori della tolleranza glucidica in gravidanza<sup>(5,6)</sup>. L'aumento del numero delle pazienti che necessitano di una specifica sorveglianza clinica e metabolica ha ricadute significative nei Servizi di Diabetologia sull'organizzazione delle cure e sulla necessità di risorse dedicate, in particolare per l'aumento dei costi legati al monitoraggio glicemico. Nella prospettiva di un migliore utilizzo delle risorse e di contenimento dei costi, lo specialista diabetologo è coinvolto per definire i criteri di appropriatezza per il buon utilizzo dell'autocontrollo, soprattutto nelle donne affette da GDM che non necessitano di terapia insulinica e che mantengono i target glicemici ottimali in gravidanza con la sola dieta.

In relazione a tali problematiche, gli assunti della relazione rappresentano spunti di riflessione per il diabetologo nella gestione del monitoraggio glicemico nella donna con Diabete Gestazionale.

### Efficacia del monitoraggio glicemico

Sin dagli anni '70, quando è stato inserito nella pratica quotidiana, l'autocontrollo domiciliare della glicemia si è dimostrato uno strumento fondamentale nel trattamento della donna affetta da GDM, comportando *in primis* una riduzione dei tempi di ricovero per l'ottimizzazione del compenso glicemico<sup>(8)</sup>.

Autorevoli studi hanno valutato negli anni l'efficacia del trattamento del diabete gestazionale strutturato con precise indicazioni sull'alimentazione e sull'attività fisica e con terapia modulata in base ai dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare, in confronto con una gestione routinaria, in cui alla gestante venivano forniti consigli generici sullo stile di vita e la valutazione della glicemia era effettuata solo nel corso della visita ambulatoriale programmata.

Tra questi, due lavori significativi hanno dimostrato l'esito favorevole del trattamento delle donne con GDM sulla morbilità e mortalità materna e fetale. Lo

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

studio ACHOIS ha evidenziato una riduzione significativa delle complicanze perinatali (morte perinatale, distocia di spalla, frattura, paralisi del plesso brachiale) in donne con GDM sottoposte a trattamento con dieta, stile di vita e monitoraggio glicemico in confronto ad un gruppo di controllo in gestione routinaria<sup>(9)</sup>. Lo studio di Langer, ha dimostrato, in modo inequivocabile, che il trattamento del GDM consente di ottenere outcomes materni e fetali simili alle donne con una normale tolleranza glucidica in gravidanza<sup>(10)</sup>.

Risultati positivi si evidenziano monitorando giornalmente la glicemia anche nelle donne con GDM in terapia esclusivamente dietetica<sup>(11)</sup> e nelle gestanti in forme più lievi di intolleranza glucidica<sup>(12)</sup>. Una recente ed accurata revisione sistematica della letteratura e metanalisi ha confermato le evidenze a supporto dei benefici del trattamento del GDM sulla riduzione di alcune complicanze materno- fetali minori<sup>(13)</sup>.

## Obiettivi glicemici

Il controllo sistematico della glicemia nella donna gravida con alterazioni del metabolismo glucidico, ha l'obiettivo di raggiungere e mantenere tale parametro a valori il più possibile simili a quelli normali per la gravidanza. La valutazione dei profili glicemici giornalieri in donne normopeso non diabetiche<sup>(14)</sup> ed il monitoraggio glicemico continuo (CGMS) in donne parimenti normotolleranti al carico glucidico sia obese che normopeso, al terzo trimestre di gravidanza<sup>(15)</sup>, ha consentito di definire il valore di normalità delle glicemie in gravidanza, a digiuno e dopo i pasti, di stabilire il tempo in cui si manifesta il picco glicemico post-prandiale e l'entità dello stesso. Tuttavia gli obiettivi glicemici cui gli specialisti diabetologi e ginecologi fanno riferimento nella gestione del diabete in gravidanza, sono ancora quelli definiti dalle Società Scientifiche in base alle indicazioni del IV<sup>^</sup> International Workshop sul GDM del 1998<sup>(16)</sup>.

## Strutturazione dell'autocontrollo: tempistica e numero delle determinazioni giornaliere

Il riferimento in letteratura è a tutt'oggi lo studio randomizzato controllato di De Veciana<sup>(17)</sup>, nel quale si è ottenuto un controllo metabolico migliore ed una riduzione del rischio di ipoglicemia neonatale, macrosomia e ricorso al taglio cesareo modificando la terapia insulinica in base ai valori glicemici post-prandiali anziché a quelli pre-prandiali. Successivi lavori clinici hanno invece focalizzato l'attenzione sulla influenza della glicemia a digiuno nell'indurre complicanze fetali, in particolare la macrosomia<sup>(18)</sup>. In una *review* del 2008, la dottoressa Jovanovic sottolinea l'importanza del controllo glicemico al momento del pasto anche nelle don-

ne con GDM trattate con sola dieta, per l'opportunità di verificare le escursioni glicemiche ed avere un feedback immediato sulle scelte alimentari<sup>(19)</sup>.

Per molto tempo, un ulteriore elemento di discussione è stato il momento in cui controllare la glicemia dopo il pasto, se dopo una o due ore, in relazione al picco glicemico ed alla sua correlazione con gli outcomes<sup>(20)</sup>. Il lavoro pubblicato da Savin nel 2001 ha evidenziato come il picco iperglicemico post-prandiale fosse per la colazione ad un'ora dal pasto e per la cena dopo due ore<sup>(21)</sup>. Successivamente Ben-Haroush, utilizzando il monitoraggio continuo delle glicemie in un gruppo di donne con GDM, ha rilevato che il picco post-prandiale si manifestava a 90 minuti dal pasto, in tutte le pazienti ed in modo costante, indipendentemente dalla tipologia di trattamento, dal grado di compenso metabolico e dall'orario del pasto<sup>(22)</sup>.

Le indicazioni delle Linee Guida Internazionali, riguardo il numero dei controlli glicemici nelle pazienti con GDM in trattamento con sola dieta, scaturiscono dai risultati dei principali studi di intervento, nella maggior parte dei quali l'autocontrollo era strutturato in quattro determinazioni/die, a digiuno e due ore dopo i pasti con la sola eccezione dello studio di Langer, che aveva utilizzato uno schema con sette controlli/die pre e post-prandiali e bed-time<sup>(10)</sup>.

Il monitoraggio continuo della glicemia nella gestione quotidiana del diabete gestazionale non pare essere più efficace dell'autocontrollo strutturato per migliorare gli outcomes materno-fetali, tuttavia esso consente una rilevazione più precisa delle glicemie e, di conseguenza, induce ad un maggior utilizzo della terapia insulinica<sup>(23)</sup>.

In relazione al monitoraggio glicemico nella tipologia di pazienti con GDM trattate con sola dieta, gli Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2009-2010<sup>(24)</sup> suggeriscono di utilizzare "schemi semplificati a scacchiera", definizione meglio circostanziata nel documento delle "Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico" in corso di pubblicazione da parte delle Società Scientifiche italiane.

## Affidabilità del dato glicemico ed educazione del paziente

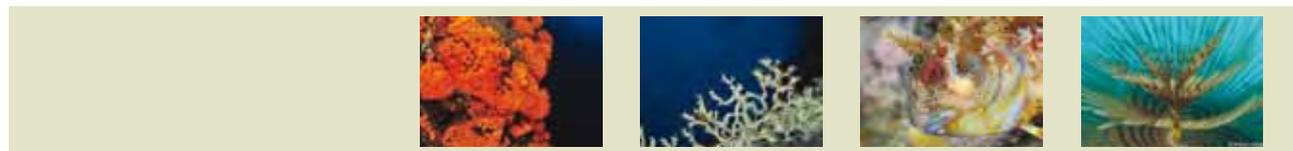
L'efficacia dell'autocontrollo glicemico in particolare durante la gravidanza, non può prescindere dall'affidabilità del dato raccolto dalla paziente. Tra gli elementi di criticità vanno tenuti in considerazione l'accuratezza analitica dei glucometri in commercio ed i fattori di variabilità legati alla paziente: quelli clinici, tra cui l'ematocrito, e quelli inerenti la tecnica di esecuzione della glicemia e di registrazione dei dati.

L'educazione e la motivazione della paziente sono elementi fondamentali nella gestione del diabete anche durante la gravidanza, momento in cui l'autocontrollo glicemico diventa un formidabile strumento educativo per valorizzare l'importanza del corretto stile di vita<sup>(25)</sup>.

La gestione di una donna con problemi di iperglicemia in gravidanza è un progetto complesso e delicato, sostenibile solo con una ottimale qualità delle cure ed una solida ed efficace interazione tra il sistema, il team degli operatori sanitari e la persona interessata al fine di ottenere esiti favorevoli sia per la madre che per il bambino<sup>(25)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of Hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*; 33:676-82, 2010.
2. Ministero della Salute. ISS-SNLG- CeVEAS. Linee Guida sulla Gravidanza Fisiologica. Aggiornamento 2011. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1436\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436 allegato.pdf).
3. Agarwal MM, Dhatt GS et al. Gestational Diabetes Mellitus. Simplifying International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*; 33:2018-20, 2010.
4. O' Sullivan EP, Avalos G et al. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*; 54:1670-75, 2011.
5. Lapolla A, Dalfrà MG et al. New International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 28:1074-77, 2011.
6. Lacaria E, Sannino C et al. Prevalenza del diabete gestazionale con i nuovi criteri diagnostici. *Il Giornale di AMD*, 15:164-66, 2012.
7. Corrado F, D'Anna R et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* 2012; doi10.1016/j.diabet.2012.03.006.
8. Peacock I, Hunter JC et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *Br Med J*; 2:1333-36, 1979.
9. Crowther CA, Hiller JE and al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcome. *N Engl J Med*; 352:2477-86, 2005.
10. Langer O, Yogev Y et al. Gestational diabetes : the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*; 192: 989-97, 2005.
11. Hawkins JS, Casey BM et al. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*; 113:1307-12, 2009.
12. Landon MB, Spong CY et al. A multicentre randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*; 361:1339, 2009.
13. Horvath K, Koch K et al. Effectes of treatment in women with gestational diabetes mellitus :systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 340:c1395, 2010.
14. Parretti E, Mecacci F et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care*; 24:1319-23, 2001.
15. Yogev Y, Ben-Haroush A et al. Diurnal glycemc profile in obese and normal weight non diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*; 191:949-53, 2004.
16. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. *Diabetes Care*; 21 (suppl.2):B161-B167, 1998.
17. De Veciana M, Major CA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Me*; 333:1237-41, 1995.
18. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care*; 30:467-70, 2007.
19. Jovanovic LG. Using meal- based self-monitoring of blood glucose as a tool to improve outcomes in pregnancy complicated by diabetes. *Endocr Pract*; 14:239-47, 2008.
20. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic Management of Gestational Diabetes. It is all about sugar? *Diabetes Care*; 30 (suppl.2): S180-87, 2007.
21. Sivan E, Weisz B et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 185:604-7, 2001.
22. Ben-Haroush A, Yogev Y et al. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 191, 576-81, 2004.
23. Kestila KK, Jenkins A et al. Continuous glucose monitoring versus self monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*; 77:174-79, 2007.
24. AMD SID.Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010, Infomedica, pag 111, Torino 2012, [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
25. Homko CJ, Sivan E et al. The impact of self-monitoring of blood glucose on self-efficacy and pregnancy outcomes in women with diet-controlled Gestational Diabetes. *Diabetes Educ*; 28:435-43, 2002.



## Virus epatitici e diabete



G. Forlani<sup>1</sup>, M. Persico<sup>2</sup>  
gabriele.forlani@osp.bo.it

<sup>1</sup> SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>2</sup> Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** Virus epatitici, Epatite virale, Diabete  
**Key words:** Hepatitis viruses, Viral hepatitis, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:162-165

### Riassunto

La NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) è causa frequente di alterazione degli enzimi epatici nel diabete tipo 2. Non tutte le forme di epatopatia nel diabete sono però espressione di NAFLD. La prevalenza di epatiti virali B e C nella popolazione diabetica è più elevata rispetto alla popolazione generale (2-3 volte), forse in relazione ad un maggior numero di pratiche mediche. D'altra parte il rischio di diabete nei soggetti affetti da Virus C (HCV) è superiore rispetto alla popolazione non infetta (2-3 volte). L'HCV (ma non il virus B) influenza direttamente con alcune vie metaboliche. Esso induce insulino-resistenza e diabete mediante una interferenza diretta con la cascata del segnale insulinico; tale azione è più intensa con alcuni specifici genotipi del virus (1 e 4). L'HCV inoltre interferisce con assemblaggio e dismissione di VLDL dal fegato inducendo direttamente steatosi, anche questa azione è più intensa con il genotipo 3. Insulino-resistenza, obesità e diabete sono associati ad una peggiore prognosi dell'epatopatia con fibrogenesi accelerata e maggior rischio di evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. In conclusione i rapporti fra HCV e diabete tipo 2 sono complessi. L'HCV favorisce la comparsa del diabete tipo 2 e ne peggiora il compenso e d'altra parte obesità, insulino-resistenza e diabete peggiorano l'evoluzione dell'epatopatia. La correzione del sovrappeso e dell'insulino-resistenza, ottenuta con un intervento sullo stile di vita o con la terapia farmacologica, può influenzare in senso positivo sia il compenso glicemico che l'evoluzione della epatopatia.

### Summary

NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) is the most common cause of raised liver enzymes in type 2 diabetes, but it is not the only one. Prevalence of chronic viral hepatitis is elevated in type 2 diabetes, perhaps as consequence of more frequent exposure to blood testing. Hepatitis C virus (HCV) but not hepatitis B virus, increases the risk of type 2 diabetes. HCV influences same metabolic pathways. Experimental data show a direct interference of HCV with the insulin signaling cascade. Moreover HCV causes steatosis, genotype 3 being the most efficient, by interfering with VLDL assembly and secretion. Insulin-resistance, obesity and diabetes are associated with a poorer prognosis of the liver disease with accelerated fibrogenesis and evolution to liver cirrhosis and possibly to hepatocellular carcinoma. In conclusion the relationship between HCV and diabetes appears to be complex. HCV increases the risk of diabetes, and diabetes worsens the evolution of

the hepatic disease. Lifestyle intervention and insulin sensitizing agents may correct overweight and insulin-resistance, so improving both glycemic control and the evolution of viral hepatitis.

### Relazione fra virus epatitici e diabete tipo 2

L'elevazione degli enzimi epatici nei soggetti con diabete tipo 2 (DM2) è di riscontro comune ed è di origine multifattoriale.

La NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) viene oggi considerata l'espressione epatica della Sindrome Metabolica<sup>(1)</sup> ed è presente di frequente nei soggetti con DM2. La steatosi rappresenta la lesione iniziale della NAFLD che può evolvere attraverso la NASH (non alcoholic steatohepatitis) verso la fibrosi, la cirrosi e l'epatocarcinoma. L'evoluzione della epatopatia dalla steatosi verso la fibrosi-cirrosi è largamente imprevedibile, ma l'elevazione delle transaminasi rappresenta il principale marker di epatopatia e il suo riscontro da in genere origine a ulteriori indagini.

L'epatopatia e l'elevazione degli enzimi epatici può però essere anche espressione di una infezione virale. I dati della letteratura mostrano una prevalenza elevata di infezione da virus dell'epatite C (HCV) nella popolazione diabetica, fenomeno abbastanza inatteso e non completamente chiarito nella sua genesi. Ma il quadro è reso ancor più complesso dal fatto che la presenza di diabete tipo 2 è tre volte più frequente nei soggetti portatori di HCV rispetto ai non portatori del virus. Tale associazione è presente già nella fase iniziale della epatopatia da virus C, quindi prima che possa essere chiamato in causa il diabete indotto da una epatopatia evoluta (diabete epatogeno).

Infine steatosi e infezione da HCV possono coesistere, il virus HCV infatti può causare steatosi che a sua volta influisce negativamente sulla progressione della epatopatia.

### Prevalenza di alterazioni degli enzimi epatici e dei virus epatitici nel diabete tipo 2

Uno studio multicentrico condotto recentemente in Italia<sup>(2)</sup> ha mostrato che la prevalenza di elevazione degli enzimi epatici, AST, ALT e GGT al di sopra dei

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

livelli di normalità era presente rispettivamente nel 8.8, 16.0 e 23.1% di 9621 pazienti con diabete tipo 2 consecutivamente afferenti a 6 servizi ambulatoriali di diabetologia italiani. L'elevazione degli enzimi epatici si associava a diversi parametri relativi alla Sindrome Metabolica (in particolare a livelli di trigliceridi e circonferenza vita) e al grado di compenso del diabete, suggerendo quindi che parte rilevante del fenomeno "elevazione degli enzimi epatici" (ma non la sua totalità) sia da attribuire alla epatopatia metabolica (NAFLD). Dopo esclusione dei pazienti positivi per i marker dei virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) la prevalenza della alterazione degli enzimi si riduceva del 4% circa.

Un altro studio multicentrico<sup>(3)</sup> ha misurato la prevalenza di infezioni da HBV e HCV in 859 soggetti con diabete tipo 2 consecutivamente afferenti a 3 servizi ambulatoriali di Diabetologia italiani. 62 soggetti (7.2%) sono risultati positivi per infezioni da virus dell'epatite: 14 positivi per HBsAg, 51 positivi per anti HCV (36 HCV RNA positivi), 2 positivi per HBsAg e anti HCV. La prevalenza dell'infezione da virus C era sensibilmente differente nei centri che hanno partecipato all'indagine andando da un minimo del 5.2% (HCV+ 3.9% ed HBV+ 1.3%) a un massimo del 10.8% (HCV+ 8.8% e HBV+ 2.7%), differenze che rispecchiavano la differente prevalenza di infezioni da virus dell'epatite nelle differenti aree geografiche. Dei 63 casi positivi 21 conoscevano la presenza dell'epatopatia ed erano seguiti in ambiente specialistico, in 30 casi l'infezione è stata diagnosticata per la prima volta nel corso dello studio (2 HBsAg positivi e 28 anti-HCV positivi) e infine 12 conoscevano la positività dei marker dell'HCV ma non attribuivano a questa importanza per la loro salute. Interessante è notare che solo il 43% dei soggetti HBV positivi e il 54% dei soggetti HCV positivi aveva valori di transaminasi superiori a 40 U/l. Lo studio dimostra una prevalenza di infezioni da virus dell'epatite superiore a quella attesa nella popolazione generale e soprattutto una presenza non trascurabile di epatopatie di origine virale misconosciute che potrebbero richiedere un adeguato trattamento. Spesso l'elevazione delle transaminasi viene considerata a priori espressione dell'epatopatia metabolica mentre una frazione non trascurabile di tale fenomeno è attribuibile ad una epatite virale, pertanto la documentazione di una steatosi non basta a farci escludere una etiologia virale e non deve farci desistere dal ricercare comunque i marker dell'epatite virale.

## Infezione da virus C nei soggetti diabetici e diabete nei soggetti con infezione da virus C

È noto da tempo che l'infezione da virus epatitici è maggiormente diffusa nella popolazione diabetica<sup>(4)</sup>. A fronte di una prevalenza di infezione da virus epatitici

intorno al 3.5% nella popolazione italiana (2.7% da virus C e 0.8% da virus B)<sup>(5)</sup>, pur con ampie variazioni geografiche, lo studio citato in precedenza<sup>(3)</sup> confermava il dato con una prevalenza del 7.2% nella popolazione studiata.

È allo stesso tempo noto che il diabete tipo 2 è maggiormente frequente nella popolazione affetta da malattie del fegato<sup>(6,7)</sup>. Questo fenomeno non è limitato alle persone con epatopatia avanzata (diabete epatogeno) ma anche a soggetti con epatite virale non evoluta<sup>(4,8)</sup>. HCV ed HBV non sembrano comportare lo stesso rischio di diabete in soggetti con epatopatia non evoluta, infatti se nella popolazione HCV positiva la prevalenza del diabete è tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale, l'infezione da HBV non comporta un aumento di prevalenza di diabete<sup>(9)</sup>. Uno studio prospettico condotto su una popolazione di 4958 persone non diabetiche di Taiwan<sup>(10)</sup> di cui 3486 sieronegative, 812 HCV positive e 116 HBV positive, mostrava dopo 8 anni una prevalenza di diabete 8.6% nei soggetti sieronegativi, 7.5% nei soggetti HBV positivi e 14.3% nei soggetti HCV positivi.

Il fatto che vi sia una elevata prevalenza di infezioni virali nella popolazione affetta da diabete potrebbe essere in relazione ad un possibile aumentato rischio di contrarre l'epatite per trasmissione iatrogena legata ad una maggiore frequenza di pratiche mediche. La cosa potrebbe essere vera soprattutto per le decadi precedenti la nostra. D'altra parte esiste una mole rilevante di dati che evidenzia un ruolo diretto dell'HCV nella genesi del diabete.

## HCV e diabete

L'infezione da HCV sembra quindi essere un predittore indipendente di DM 2 indipendentemente dallo stato evolutivo della epatopatia. È chiaro che nella cirrosi subentrano multipli fattori che contribuiscono alla insulino-resistenza e al diabete, ma il fenomeno di cui parliamo è molto più precoce: il virus C sembra influenzare il metabolismo glucidico molto prima della comparsa di fibrosi. In un lavoro pubblicato nel 2003 Hui<sup>(11)</sup> mostrava che soggetti con infezione da HCV con uno stadio di fibrosi del fegato 0-1 avevano valori di insulina, C-peptide e Homa-IR significativamente superiori a controlli appaiati per sesso, indice di massa corporea e circonferenza addominale. Questa insulino-resistenza sembrava essere specifica di alcuni genotipi del virus (1 e 4, mentre soggetti infetti dal genotipo 3 avevano valori di HOMA-IR più bassi) e risultava correlata a più alti livelli di HCV RNA e quindi di replicazione virale. Kawaguchi<sup>(12)</sup> ha mostrato che l'eradicazione dell'HCV con terapia antivirale era in grado di migliorare l'insulino-resistenza e l'espressione epatica dei substrati del recettore insulinico (IRS) 1 e 2.

## Meccanismi di interferenza dell'HCV con l'azione insulinica

Dati sperimentali evidenziano una interferenza diretta dell'HCV con la cascata del segnale insulinico. In frammenti biotipici di fegato di 42 soggetti con epatite cronica da virus C esposti a insulina Aytug ha evidenziato una riduzione di 2 volte della fosforilazione del substrato 1 del recettore insulinico (IRS-1) ed una riduzione di 2.5 volte dell'attività della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3-K). Esperimenti in vitro<sup>(13)</sup> suggeriscono una interazione diretta del core del virus C con le tappe postrecettoriali dell'azione insulinica, in particolare una aumentata degradazione proteosomiale di IRS-1 e IRS-2 attraverso l'attivazione del SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling -3). L'attivazione del SOCS-3 sembra inoltre influenzare insulino-resistenza e risposta alla terapia antivirale<sup>(15)</sup>. Dati ottenuti su animali da esperimento<sup>(16)</sup> e in pazienti affetti da epatite cronica HCV<sup>(17)</sup> fanno pensare che giochino un ruolo importante anche meccanismi indiretti nella genesi dell'insulino-resistenza legati in particolare allo stress ossidativo e all'infiammazione cronica del fegato e mediati da citochine quali il TNF- $\alpha$ .

## HCV e steatosi epatica

La steatosi epatica è molto comune nei soggetti con epatopatia cronica da virus C. Come è possibile immaginare la prevalenza di steatosi nei soggetti HCV positivi varia ampiamente (fra il 40 e l'80%) in relazione ad obesità, consumo di alcol, diabete, ma è importante notare che è presente nel 40% dei soggetti HCV positivi che non hanno altre cause di steatosi<sup>(18)</sup>. L'HCV sembra causare direttamente steatosi epatica e il meccanismo potrebbe essere genotipo-specifico, il genotipo 3 infatti induce una maggiore severità della steatosi<sup>(19)</sup>. Inoltre il grado di steatosi correla con il livello di replicazione virale<sup>(20)</sup> e la steatosi si riduce o scompare dopo eradicazione dell'HCV<sup>(21)</sup>. La steatosi indotta da HCV è stata riprodotta sperimentalmente e il meccanismo sarebbe una interferenza del virus con l'assemblaggio e la secrezione delle VLDL<sup>(18)</sup>.

## Conseguenze cliniche di insulino-resistenza e diabete nell'epatite cronica da virus C

Nella epatite C (così come nella steatoepatite non alcolica) iperglicemia, iperinsulinemia e insulino-resistenza sono associati a fibrogenesi accelerata con evoluzione verso la cirrosi e ridotta risposta alla terapia antivirale<sup>(22)</sup>. Alla evoluzione della epatopatia naturalmente concorrono anche altri meccanismi patogenetici come lo stress ossidativo, l'aumentata produzione di citochine infiammatorie e la suscettibilità all'apoptosi degli epatociti steatosici<sup>(23)</sup>. La riduzione dell'insulino-

resistenza conseguente al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica può ridurre la progressione della fibrosi e ridurre il grado di infiammazione<sup>(24)</sup>. Il legame fra insulino-resistenza e ridotta risposta alla terapia antivirale potrebbe dipendere da elevati livelli di SOCS-3 nel fegato<sup>(15)</sup>. Un altro aspetto da considerare è il rischio di evoluzione verso l'epatocarcinoma (HCC). L'obesità è di per se aumenta di 2 volte il rischio di epatocarcinoma, il diabete tipo 2 lo aumenta di tre volte; la presenza contemporanea di DM2 e HCV aumenta il rischio di HCC di 37 volte e la presenza di DM2, obesità e infezione da virus B/C aumenta il rischio di HCC di 100 volte<sup>(25)</sup>.

## Considerazioni terapeutiche

Il trattamento dell'epatite ha due principali obiettivi, ridurre la fibrosi e aumentare la risposta alla terapia antivirale. Uno studio<sup>(24)</sup> ha analizzato le conseguenze di un programma di tre mesi comprendente riduzione ponderale e attività fisica in soggetti con epatite C. Il programma terapeutico ha prodotto una riduzione dei livelli degli enzimi epatici e, nei casi in cui è stato fatto un esame istologico prima e dopo, si è potuto vedere una riduzione della steatosi, dello score di fibrosi e del numero di cellule infiammatorie nonostante la persistenza dell'HCV. La modifica dello stile di vita potrebbe dunque avere un ruolo nel modificare l'evoluzione della epatite da virus C, e d'altro canto ha certamente grande importanza nel ridurre la comparsa di diabete nei soggetti HCV positivi: la cosa è di indiscutibile rilevanza visto l'effetto dannoso del diabete stesso sulla evoluzione della epatopatia. Dal punto di vista farmacologico gli insulino-sensibilizzanti sono i farmaci di prima scelta perché potenzialmente in grado di influenzare positivamente insulino-resistenza e severità della steatosi. Questi farmaci potrebbero anche influenzare positivamente la risposta alla terapia antivirale, anche se per ora i pochi studi che hanno valutato l'efficacia della terapia antivirale in associazione con pioglitazone e metformina hanno dato risultati contraddittori<sup>(23)</sup>. Un'ultima considerazione va fatta a proposito della prevenzione dell'epatocarcinoma. Una recente revisione sistematica e metanalisi di Wang<sup>(25)</sup> conferma l'aumentato rischio di HCC nei soggetti diabetici e mostra che la terapia antidiabetica può influenzare l'evoluzione verso l'HCC: i farmaci che aumentano i livelli circolanti di insulina (insulina e sulfoniluree) sono associati ad un rischio più elevato (OR 3.1; 95% CI, 1.6-5.7) mentre il rischio è cancellato da pioglitazone (OR 0.3; 95% CI, 0.1-0.7) e metformina (OR 0.3; 95% CI, 0.2-0.6). In questo studio non sono stati presi in considerazione specificatamente soggetti con epatite virale e diabete ma nulla ci induce a pensare che la situazione possa essere diversa nei soggetti HCV positivi. Considerato anzi il rischio elevatissimo di HCC nei soggetti diabetici con infezione da virus C dobbiamo invece pensare che

la scelta terapeutica, specie nelle fasi iniziali di malattia epatica, possa influire sulla evoluzione verso l'HCC. Trattare il diabete nei soggetti epatopatici non è quindi solo una "questione di iperglicemia"<sup>(26)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*; 25: 391-406, 2005.
2. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, Scaldaferrì L, Di Bartolo P, Melandri P, Dei Cas A, Zavaroni I, Marchesini G. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*;31(2):146-52, 2008.
3. 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 Diabetol*;48(4):337-43, 2011.
4. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*;29(2):328-33, 1999.
5. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello R, Tramarin A, Tositti G, Floreani A. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol*;42(5):527-32, 2008.
6. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis*;3:371-407, 1970.
7. Bianchi GP, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*;20:119-25, 1994.
8. White DL, Ratziv V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*;49(5):831-44, 2008.
9. Shrutti H, Mehta, Frederick L. Chong-Shan Wang<sup>1,2</sup>, Shan-Tair Wang<sup>3</sup>, Wei-Jen Yao<sup>4</sup>, Ting-Tsung Chang<sup>5</sup>, and Pesus Chou<sup>1</sup>;133:592-599, 2000.
10. Chong-Shan Wang, Shan-Tair Wang, Wei-Jen Yao, Ting-Tsung Chang, and Pesus Chou. Hepatitis C Virus Infection and the Development of Type 2 Diabetes in a Community-based Longitudinal Study. *Am J Epidemiol*;166:196-203, 2007.
11. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*;125(6):1695-704, 2003.
12. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*;38(6):1384-92, 2003.
13. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*;165(5):1499-508, 2004.
14. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res*;38(4):348-53, 2008.
15. Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, Crocè L, La Mura V, Moschella F, Masutti F, Torella R, Tiribelli C, Iolascon A. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology*;46(4):1009-15, 2007.
16. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*;126(3):840-8, 2004.
17. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res*;38(4):348-53, 2008.
18. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S56-65. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60007-5.
19. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, Spahr L, Zarski JP, Borisch B, Hadengue A, Negro F. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*;33(1):106-15, 2000.
20. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*;33(6):1358-64, 2001.
21. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*;36(5):1266-72, 2002.
22. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C--natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*;22 Suppl 2:74-8, 2005.
23. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*;15(13):1537-47, 2009.
24. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, Powell EE. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*;51(1):89-94, 2002.
25. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*;28(2):109-22, 2012 Feb. doi: 10.1002/dmrr.1291.
26. Marchesini G, Forlani G. Diabetes and hepatocellular cancer risk: not only a matter of hyperglycemia. *Hepatology*;55(4):1298-300, 2012 Apr. doi: 10.1002/hep.25646.

## Incretine



L. Laviola, A. Leonardini  
luigi.laviola@uniba.it

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

**Parole chiave:** GLP-1, Incretine, Analoghi del GLP-1, Inibitori della DPP-4  
**Key words:** GLP-1, Incretins, GLP-1 analogs, DPP-4-inhibitors

Il Giornale di AMD, 2013;16:166-172

### Riassunto

Le "incretine" sono ormoni secreti da cellule endocrine presenti nel tratto gastrointestinale in risposta a nutrienti, in particolare a carboidrati, capaci di stimolare la secrezione insulinica a concentrazioni fisiologiche. Note da tempo, queste molecole hanno acquisito risonanza notevolissima per la loro capacità di ridurre l'iperglicemia attraverso una serie di effetti ipoglicemizzanti e di promuovere la crescita, differenziazione e sopravvivenza delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, almeno in sistemi sperimentali. È stato anche dimostrato che il GLP-1 è in grado di rallentare lo svuotamento gastrico, inibire l'inappropriata secrezione di glucagone dopo un pasto e ridurre l'introito alimentare inducendo un senso di sazietà. Per questi motivi, sono state sviluppate negli ultimi anni numerose molecole che sfruttano le proprietà del sistema del GLP-1, che sono oggi utilizzate per la terapia del diabete tipo 2. In questa rassegna saranno sintetizzati i principali studi clinici di registrazione delle molecole della classe delle incretine impiegate oggi in Italia per la terapia del diabete tipo 2. Inoltre, recenti studi di base e clinici hanno dimostrato che il GLP-1 mostra una serie di effetti cardioprotettivi, che sono legati da un lato agli effetti di miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa, infiammazione), dall'altro a effetti biologici diretti sulla funzione delle cellule endoteliali e verosimilmente anche sulla performance e vitalità delle cellule miocardiche. L'approfondimento sperimentale e clinico di queste risposte biologiche può aprire nuove vie nella prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare nella persona con diabete tipo 2.

### Summary

The so-called incretin hormones (mainly GLP-1 and GIP) are secreted by endocrine cells located in the gut in response to nutrient ingestion, and physiologically promote food-induced insulin secretion. These hormones have been well known for years; however, there has been recently a growing interest in these compounds for their ability to reduce plasma glucose levels and to promote  $\beta$ -cell growth, differentiation and survival, at least in experimental settings. GLP-1 has also been shown to modulate gastric emptying, decrease glucagon secretion and induce satiety, thus contributing to reduce food intake. Hence, multiple drugs have been developed in recent years which take advantage of the GLP-1 system to improve glucose control in type 2 diabetes. The main registration studies for the incretin drugs currently in use in Italy will be reviewed

here. In addition, in both basic and clinical studies GLP-1 has been shown to protect the cardiovascular system, by improving cardiovascular risk factors (hyperglycemia, excessive body weight, hypertension, inflammation) and by directly modulating function and viability of endothelial cells and cardiomyocytes. Additional basic and clinical studies will define the mechanisms of these protective effects and open new avenues for the prevention and treatment of type 2 diabetes with its cardiovascular complications.

### Introduzione

Con il termine "incretine" si fa riferimento a ormoni secreti da cellule endocrine presenti nel tratto gastrointestinale in risposta a nutrienti, in particolare a carboidrati, capaci di stimolare la secrezione insulinica a concentrazioni fisiologiche. I più caratterizzati sotto questi aspetti sono il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e il GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Questi ormoni, noti da tempo, hanno acquisito risonanza notevolissima per la loro capacità di ridurre l'iperglicemia attraverso una serie di effetti ipoglicemizzanti e di promuovere la crescita, differenziazione e sopravvivenza delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, almeno in sistemi sperimentali. È stato anche dimostrato che il GLP-1 è in grado di rallentare lo svuotamento gastrico, inibire l'inappropriata secrezione di glucagone dopo un pasto e ridurre l'introito alimentare inducendo un senso di sazietà. In modelli animali, il GLP-1 è in grado di stimolare la proliferazione e la differenziazione della  $\beta$ -cellula, prevenendo l'insorgenza del diabete. Per questi motivi, sono state sviluppate negli ultimi anni numerose molecole che sfruttano le proprietà del sistema del GLP-1, che sono oggi utilizzate per la terapia del diabete tipo 2 (Tabella 1). Poiché il GLP-1 endogeno ha una emivita molto breve, essendo sottoposto a inattivazione proteolitica da parte dell'enzima Di-Peptidil-Peptidasi-4 (DPP-4), la ricerca biotecnologica ha disegnato due strategie: incrementare i livelli circolanti del GLP-1 attraverso l'inibizione dell'enzima DPP-4 (inibitori della DPP-4 o gliptine) oppure produrre molecole simili al GLP-1 ma resistenti all'azione inattivante dell'enzima DPP-4 (analoghi del GLP-1).

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

**Tabella 1.** Principali azioni delle incretine.

Le Incretine: Terapia Innovativa per il Diabete Tipo 2
Efficacia ipoglicemizzante (specie su glicemia post-prandiale)
Calo ponderale (GLP-1A)/controllo del peso (DPP4-i)
Bassissimo rischio di ipoglicemia
Terapia semplice
Non necessità di titolazione
Effetti positivi su fattori di rischio

## Analoghi del GLP-1

**Exenatide.** L'exendin-4 è un peptide di 39 aminoacidi isolato dalle ghiandole salivari di un rettile, il mostro di Gila (*Heloderma suspectum*). Possiede una sequenza identica per il 53% al GLP-1 umano<sup>(1)</sup>, ed è un agonista del recettore del GLP-1, legandosi al quale esercita le stesse attività del GLP-1. È resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 e quindi ha una emivita più lunga, di circa 2-3 ore. L'exenatide è l'exendin-4 sintetico ed è la prima terapia basata sul GLP-1 approvata negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento del diabete tipo 2 in pazienti non sufficientemente controllati con ipoglicemizzanti orali. L'exenatide determina un aumento della secrezione insulinica in maniera dose-dipendente e glucosio-dipendente<sup>(2)</sup>. Come il GLP-1, l'exenatide ritarda lo svuotamento gastrico, sopprime l'inadeguata secrezione di glucagone e induce anche calo ponderale.

Tre studi clinici della durata di 30 settimane hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'exenatide nella terapia di pazienti diabetici tipo 2<sup>(3-5)</sup>. Questi 3 studi insieme a quello di Zinman et al<sup>(6)</sup>, della durata di 16 settimane, hanno esaminato gli effetti dell'exenatide, a un dosaggio iniziale di 5 µg poi portato a 10 µg, in pazienti in scarso controllo glicometabolico con sulfaniluree e metformina, (da soli o in combinazione) o con i glitazoni (da soli o in associazione con la metformina). Nei pazienti trattati con la dose piena si è osservato un calo dell'HbA<sub>1c</sub> di circa l'1,0% rispetto al gruppo placebo, associato a una riduzione ponderale di circa 1.5 kg (nel gruppo trattato con sulfaniluree e glitazoni), e di circa 3 kg (exenatide aggiunta alla metformina). Gli effetti benefici della terapia sulla riduzione del peso corporeo si associavano anche a miglioramento dei valori di pressione arteriosa e del profilo lipidico: questo risultato è di fondamentale importanza dal momento che una larga proporzione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 è affetta anche da sindrome metabolica. L'exenatide è stata anche confrontata con l'insulina glargine<sup>(7,8)</sup> o con l'insulina aspart premiscelata (miscela costituita da analogo ad azione rapida e analogo ad azione ritardata)<sup>(9,10)</sup>. Nel primo studio di confronto con glargine, la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> è stata simile nei due gruppi (circa l'1,1% rispetto ai valori di base).

Tuttavia, si è osservato che i pazienti trattati con exenatide presentavano un miglior controllo della glicemia post-prandiale, mentre i pazienti trattati con glargine presentavano valori migliori della glicemia a digiuno. Un vantaggio della terapia con exenatide in confronto alla terapia con insulina glargine è stata la minore incidenza di episodi ipoglicemici, soprattutto quelli notturni. La terapia con exenatide si associava ad una maggiore incidenza di nausea (57% dei pazienti rispetto all'8,6% dei pazienti trattati con insulina glargine). Nei pazienti trattati con insulina il peso corporeo è aumentato di circa 1,8 kg, mentre nei pazienti trattati con exenatide è diminuito di circa 2,3 kg. Il secondo studio è stato condotto in 69 diabetici di tipo 2 trattati con exenatide o insulina glargine (entrambi in associazione a metformina). I due gruppi sono stati confrontati sulla base di misurazioni della funzionalità delle cellule β, del controllo glicemico e delle variazioni ponderali dopo 52 settimane di trattamento. I risultati dello studio hanno mostrato che il gruppo trattato con exenatide presentava un miglioramento significativo della funzionalità delle cellule β, un controllo glicemico (misurato in base alle riduzioni dei livelli di HbA<sub>1c</sub>) paragonabile e un'incidenza più bassa di ipoglicemie rispetto ai soggetti in terapia con insulina glargine. Una nausea lieve-moderata è stato l'effetto collaterale più frequente che si è verificato in circa la metà dei pazienti trattati con exenatide, ma tendeva a diminuire nel tempo<sup>(8)</sup>.

Nauck et al.<sup>(9)</sup> hanno confrontato l'aggiunta di exenatide e insulina premiscelata aspart (analogo/analogo protaminato, due volte al giorno) alla terapia con metformina o sulfaniluree. Il compenso glicometabolico è stato paragonabile nei due gruppi, ma l'exenatide ha dimostrato un migliore controllo delle glicemie post-prandiali. Anche in questo caso l'effetto sul peso corporeo è stato a favore dell'exenatide, perché si è osservata una significativa riduzione rispetto al gruppo trattato con insulina aspart; anche in questo caso, vi è stata una maggiore insorgenza di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale nel gruppo trattato con exenatide. Risultati analoghi sono stati osservati in uno studio più recente, in cui l'exenatide è stata confrontata con insulina aspart 70/30 in aggiunta alla metformina<sup>(10)</sup>.

**Liraglutide.** Una strategia differente ha portato alla sintesi della liraglutide, un analogo del GLP-1 ottenuto attraverso la modifica di alcuni aminoacidi della sequenza primaria e il legame con un acido grasso, che permette il legame con l'albumina e la resistenza alla degradazione da parte della DPP-4, consentendo quindi la monosomministrazione giornaliera. La liraglutide si lega al recettore del GLP-1 e induce gli effetti biologici propri del GLP-1.

Sono stati condotti inizialmente studi con liraglutide in monoterapia, confrontata con placebo, e studi in cui liraglutide è stata confrontata con ipoglicemizzanti tradizionali. La somministrazione giornaliera di liraglutide in monoterapia in 193 pazienti con diabete tipo 2 ha

ridotto i livelli di HbA<sub>1c</sub>; il miglioramento del controllo glicemico era visibile già dopo una settimana di terapia. Nel braccio dello studio trattato con dosi massimali di glimepiride la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> non è risultata differente nei due gruppi. La liraglutide ha determinato una significativa riduzione del peso corporeo rispetto al gruppo trattato con placebo, mentre i pazienti trattati con glimepiride tendevano ad aumentare di peso<sup>(11)</sup>. La terapia a base di liraglutide non si associava ad importanti eventi ipoglicemici, né all'insorgenza di nausea o vomito.

Il programma di studi di fase III relativi alla liraglutide è stato definito LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Nello studio LEAD-3, il trattamento con liraglutide in monoterapia ha mostrato effetti significativamente migliori sul compenso metabolico e sul peso corporeo rispetto a glimepiride<sup>(12)</sup>. Nel LEAD-2, liraglutide o glimepiride sono state aggiunte a metformina per un periodo di 26 settimane; il risultato è stato paragonabile per quanto riguarda il compenso metabolico, ma favorevole a liraglutide per la riduzione ponderale<sup>(13)</sup>. Nello studio LEAD-1, al trattamento con glimepiride è stata associata liraglutide o rosiglitazone; con i dosaggi più alti di liraglutide (1,2 e 1,8 mg/die) si è osservato un miglioramento significativo dell'emoglobina glicata, mentre il peso corporeo è stato ridotto dal trattamento con liraglutide 1,8 mg/die in confronto al rosiglitazone<sup>(14)</sup>. In pazienti trattati con metformina e rosiglitazone, l'aggiunta di liraglutide ha determinato una riduzione del peso corporeo e un miglioramento del compenso metabolico rispetto al placebo<sup>(15)</sup>. Particolarmente interessanti i risultati del LEAD-5, in cui il trattamento con liraglutide è stato confrontato con la terapia insulinica basale con glargine, in pazienti già trattati con metformina e glimepiride: i soggetti trattati con liraglutide hanno ottenuto un controllo metabolico e un peso corporeo significativamente migliori rispetto ai pazienti trattati con glargine<sup>(16)</sup>. Simili effetti (miglior controllo del peso e riduzione ponderale) sono stati osservati nello studio di confronto fra liraglutide e sitagliptin in pazienti trattati con metformina<sup>(17)</sup>. Infine, il confronto fra exenatide e liraglutide è stato condotto nello studio LEAD-6, in cui liraglutide al massimo dosaggio (1,8 mg/die) è stata paragonata a exenatide al dosaggio di 10 mcg due volte al giorno in diabetici tipo 2 in trattamento con metformina e/sulfoniluree. I livelli di emoglobina glicata e i valori medi di glicemia a digiuno erano significativamente minori nei soggetti trattati con liraglutide, mentre l'exenatide ha consentito di ottenere un miglior controllo della glicemia postprandiale. La riduzione ponderale è stata paragonabile in entrambi i gruppi sperimentali<sup>(18)</sup>.

## Inibitori della DPP-4

Come detto in precedenza, il GLP-1 e il GIP vengono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Questa con-

siderazione ha portato ad ipotizzare un utilizzo clinico degli inibitori di questo enzima come metodo per incrementare le concentrazioni plasmatiche delle incretine e aumentarne quindi gli effetti biologici<sup>(19,20)</sup>. Quando la glicemia è elevata, le incretine agiscono in due modi per contribuire alla regolazione degli elevati livelli glicemici: stimolano il pancreas ad aumentare il rilascio di insulina e segnalano al fegato di ridurre la produzione di glucosio. La somministrazione di inibitori della DPP-4 induce un aumento delle concentrazioni sieriche del GLP-1 e un aumento del rapporto tra GLP-1 attivo<sup>(7-37)</sup> e la forma intatta (1-37, meno attiva biologivamente). Così, gli inibitori della DPP-4 esaltano la capacità propria dell'organismo di controllare i livelli glicemici aumentando i livelli delle forme attive di incretine contribuendo a ridurre i livelli glicemici in pazienti con diabete tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 consentono una via di somministrazione orale e si associano a una minore frequenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto agli analoghi del GLP-1. Inoltre, esercitano un effetto complessivamente considerato neutro sul peso corporeo, a differenza degli analoghi che determinano nella maggioranza dei pazienti trattati una significativa riduzione ponderale. Dato che la metformina è in grado di stimolare debolmente la secrezione del GLP-1, si è pensato che la duplice terapia con inibitori della DPP-4 e metformina possa rappresentare la migliore associazione per ottenere un buon compenso glicometabolico<sup>(21)</sup>.

**Sitagliptin.** Il sitagliptin è il primo farmaco della classe degli inibitori della DPP-4 immesso sul mercato in Italia. L'efficacia della terapia con sitagliptin in monoterapia è stata dimostrata in numerosi studi<sup>(22-26)</sup>, che hanno mostrato la riduzione significativa di HbA<sub>1c</sub> nel confronto con placebo, associata a effetti simili al placebo sul peso corporeo, sul numero di episodi ipoglicemici e sugli effetti collaterali gastrointestinali. Pazienti con livelli di HbA<sub>1c</sub> intorno a 9% mostravano una migliore risposta al trattamento con maggiore riduzione dei valori di HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti con valori di HbA<sub>1c</sub> < 8% (riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> rispettivamente di -1,52% e -0,57%)<sup>(23)</sup>. Il sitagliptin è risultato efficace anche negli studi in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Ad esempio, l'aggiunta di sitagliptin a metformina ha comportato una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> rispetto al gruppo trattato con sola metformina (-0,65% e -0,77% nei due studi rispettivamente), e la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali non è risultata differente tra i pazienti in terapia combinata o in terapia con sola metformina<sup>(27,28)</sup>. L'aggiunta del sitagliptin al pioglitazone migliorava dopo 24 settimane i livelli di HbA<sub>1c</sub> (-0,85% rispetto al valore di base) e la glicemia a digiuno<sup>(29)</sup>. In questo caso si sono osservati più effetti collaterali con il sitagliptin rispetto al placebo (13,7 vs. 6,2%). Nello studio di confronto tra sitagliptin e glipizide, nel quale questi farmaci sono stati aggiunti alla terapia con metformina, l'efficacia nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub> è stata simile. Sitagliptin è stato ben tolle-

rato, con basso rischio di eventi ipoglicemici e con lieve riduzione del peso corporeo rispetto al gruppo trattato con glipizide in cui il peso corporeo è aumentato<sup>(30)</sup>.

**Vildagliptin.** Il vildagliptin è un altro inibitore della DPP-4, efficace sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti quali metformina o i tiazolidinedioni. In diversi studi, la somministrazione di vildagliptin (50 o 100 mg al giorno) in monoterapia si associava ad una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al gruppo placebo<sup>(31-35)</sup>. Il vildagliptin è risultato efficace sul controllo metabolico anche in associazione a metformina, pioglitazone e insulina. L'aggiunta del vildagliptin in pazienti non a target con metformina ha dimostrato una riduzione dei livelli di HbA1c tra 0,7% e 1.1%<sup>(36,37)</sup>, con effetto neutro sul peso corporeo. Anche nei pazienti in terapia combinata con vildagliptin e pioglitazone si è osservato un significativo miglioramento dei livelli di HbA1c<sup>(38,39)</sup>. Quando il vildagliptin è stato aggiunto alla terapia insulinica, si è osservato un effetto positivo sui livelli di HbA1c<sup>(40)</sup>. Negli studi di confronto con pioglitazone o metformina<sup>(41,42)</sup> non si sono osservate differenze sul compenso glicometabolico; va segnalato, però, che il vildagliptin, a differenza dei tiazolidinedioni, non ha determinato aumento di peso. In un recente studio sono state valutate le oscillazioni glicemiche circadiane in pazienti diabetici tipo 2 randomizzati al trattamento con sitagliptin o vildagliptin. Nei pazienti trattati con vildagliptin la riduzione della variabilità glicemica è risultata significativamente maggiore, e questo effetto si è associato alla riduzione dei livelli plasmatici di marcatori di stress ossidativo, quali la nitrotirosina, e di infiammazione subclinica, quali interleuchina-6 e interleuchina-18<sup>(43)</sup>.

**Saxagliptin.** Il saxagliptin è entrato più recentemente sul mercato, e può essere impiegato in pazienti con diabete tipo 2 in associazione a metformina o pioglitazone o sulfonilurea; recentemente ampliate le possibilità di utilizzo anche alla cosiddetta triplice associazione (con metformina e sulfonilurea) e all'insulina. Anche per il saxagliptin, gli studi registrativi hanno valutato il farmaco in monoterapia e in add-on a metformina, sulfonilurea o pioglitazone, nei vari confronti vs. placebo o vs. comparator. Il trattamento di add-on a metformina, ad esempio, è risultato efficace nel ridurre la HbA1c di circa 0.8%<sup>(44)</sup>. Anche l'aggiunta di saxagliptin a pioglitazone ha permesso di ottenere una riduzione di circa 0.9% di HbA1c, verificata sino alla settimana 76<sup>(45)</sup>. Nel confronto con glipizide, come terapia di add-on a metformina, il saxagliptin in uno studio di 52 settimane ha ottenuto un controllo metabolico paragonabile (riduzione di HbA1c pari a circa 0.8%), ma con una frequenza di ipoglicemie nettamente minore (3% vs. 36%) e con un significativo calo ponderale (1,1 kg), laddove i pazienti trattati con glipizide avevano osservato un incremento di circa 1,1 kg<sup>(46)</sup>. Il farmaco è risultato ben tollerato, con un

rischio molto basso di ipoglicemia e in assenza di importanti effetti gastrointestinali.

Passare dalla terapia con gliptine alla terapia con analoghi del GLP-1 comporta variazioni cliniche significative? In uno studio recente, Pratley et al.<sup>(47)</sup> hanno osservato che il passaggio da sitagliptin a liraglutide ha determinato una riduzione della HbA1c (-0,2% nei pazienti trattati con liraglutide 1,2 mg/die, -0,5% nei pazienti trattati con liraglutide 1,8 mg/die) e un significativo calo ponderale (riduzione di 1,5-2,5 kg). Tuttavia, i pazienti cui era stata prescritta terapia con liraglutide hanno avuto una incidenza più alta di effetti collaterali gastrointestinali (15% circa), che duravano in genere alcune settimane<sup>(47)</sup>.

## Recenti novità: incretine e protezione cardiovascolare

Numerose evidenze dimostrano che il GLP-1 e i suoi analoghi hanno effetti benefici sulla pressione arteriosa, sul profilo lipidico e sul peso corporeo, che rappresentano tre tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare. È stato anche osservato che il GLP-1 e le molecole GLP-1-mimetiche possono migliorare i livelli di biomarcatori dell'infiammazione, contribuendo verosimilmente ad un profilo di espressione genica più favorevole a livello endoteliale<sup>(48)</sup>. Anche in studi in vivo, condotti in soggetti con danno metabolico e vascolare (pazienti diabetici con coronaropatia documentata), l'infusione di GLP-1 ha migliorato l'attività contrattile dell'endotelio, come dimostrato dall'aumento della dilatazione flusso-mediata (FMD), un importante indicatore della funzionalità endoteliale<sup>(49)</sup>.

Di particolare interesse - per le potenziali ricadute fisiopatologiche e terapeutiche - sono gli effetti diretti del GLP-1 sul miocardio. I recettori per il GLP-1 sono dimostrabili e funzionali su tutte le cellule presenti nei tessuti cardiaci (miocardiociti, cellule endocardiche, cellule endoteliali), sia nell'animale sperimentale, sia nell'uomo<sup>(48)</sup>. La ablazione del recettore per il GLP-1 attraverso tecniche di ingegneria genetica nel topo si associa ad anomalie strutturali e funzionali del cuore<sup>(50)</sup>. Per converso, è stata osservata una migliore resistenza al danno ischemico e una più prolungata sopravvivenza negli animali in cui i livelli circolanti di GLP-1 vengono aumentati mediante l'inattivazione degli enzimi responsabili del catabolismo del GLP-1, a sottolineare il ruolo importante che questo ormone gioca fisiologicamente nello sviluppo e nella maturazione delle strutture cardiache<sup>(51)</sup>. Nell'animale studiato in vivo, il GLP-1 agisce proteggendo direttamente le strutture cardiache: se si induce un infarto sperimentale, nell'animale pre-trattato con GLP-1 l'area dell'infarto è più piccola rispetto al non pre-trattato<sup>(52)</sup>. Anche il trattamento con analoghi del GLP-1, in studi sperimentali su animali in cui viene indotta una ischemia coronarica, ha determinato una

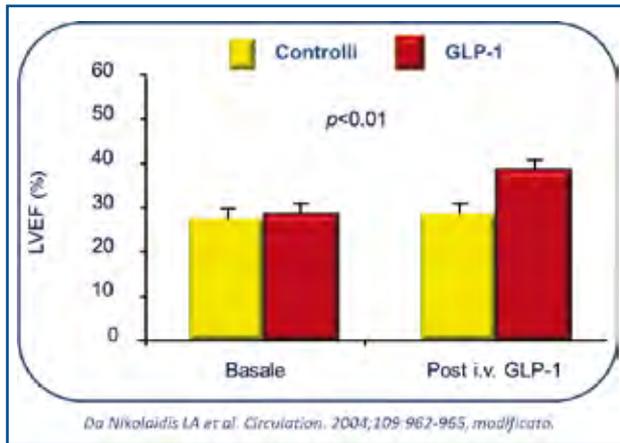


Figura 1. L'infusione di GLP-1 migliora i parametri di performance del ventricolo sinistro in soggetti con infarto miocardico acuto (IMA) e Disfunzione Ventricolare sinistra.

riduzione significativa dell'area infartuale e soprattutto un miglioramento della sopravvivenza dell'animale, sia rispetto al placebo sia rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti<sup>(53,54)</sup>.

Questi effetti possono essere traslati sull'uomo? Non vi è ancora una risposta definitiva, ma alcuni studi pilota suggeriscono che l'attivazione del sistema del GLP-1 può effettivamente avere degli effetti benefici. Ad esempio, il trattamento con analoghi del GLP-1 in soggetti con scompenso cardiaco cronico migliora la frazione di eiezione e le capacità contrattili del ventricolo sinistro<sup>(55)</sup>, e tale effetto si osserva anche in pazienti con infarto recente e disfunzione ventricolare sinistra<sup>(56)</sup> (Figura 1). Questa azione è rapida e diretta sulla cellula, non mediata da azioni metaboliche. Anche per gli inibitori della DPP-4 esistono evidenze di un potenziale effetto protettivo sulla funzione cardiaca nell'uomo. Ad esempio, in soggetti con cardiopatia ischemica è stato osservato che la somministrazione di una singola dose di sitagliptin si associa al miglioramento della performance del ventricolo sinistro, misurata con il test alla dobutamina<sup>(57)</sup>. Inoltre, l'inibizione dell'enzima DPP-4 sembra modulare la mobilitazione delle cellule progenitrici endoteliali, che giocano un ruolo importante nei processi di omeostasi e rigenerazione vascolare<sup>(58)</sup>. Infine, una prospettiva recentissima, documentata per ora solo da studi sperimentali in vitro, suggerisce che il GLP-1 possa agire sulle cellule del miocardio proteggendole dall'apoptosi indotta da condizioni metaboliche avverse<sup>(59)</sup>. In conclusione, il GLP-1 mostra una serie di effetti cardioprotettivi, che sono legati da un lato agli effetti di miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa, infiammazione), dall'altro a effetti biologici diretti sulla funzione delle cellule endoteliali e verosimilmente anche sulla performance e vitalità delle cellule

miocardiche. L'approfondimento sperimentale e clinico di queste risposte biologiche può aprire nuove vie nella prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare nella persona con diabete tipo 2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*; 267:7402-7405, 1992.
2. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:1282-1290, 2002.
3. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 28:1092-1100, 2005.
4. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27:2628-2635, 2004.
5. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*; 28:1083-1091, 2005.
6. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 146:477-485, 2007.
7. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 143:559-569, 2005.
8. Bunck MC, Diamant M, Corner A. One year treatment with exenatide improves beta-cell function compared to insulin glargine in metformin treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*; 32:762-768, 2009.
9. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 50:259-267, 2007.
10. Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, et al. Exenatide twice-daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care*; 34:604-606, 2011.
11. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care*; 27:1335-1342, 2004.
12. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3Mono): randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*; 373:473-481, 2009.
13. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*; 32:84-90, 2009.
14. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glyca-

- emic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*;26:268-78, 2009.
15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*;32:1224-30, 2009.
  16. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*;52:2046-55, 2009.
  17. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*; 375:1447-1456, 2010.
  18. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*;374:39-47, 2009.
  19. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem*; 47:4135-4141, 2004.
  20. Ahrén B. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycaemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2078-2084, 2002.
  21. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*; 24:489-494, 2001.
  22. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*; 49:2564-2571, 2006.
  23. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 29:2632-2637, 2006.
  24. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*; 61:171-180, 2007.
  25. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Twelve week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. *Diabetes*; 55(Suppl 1):A129, 2006.
  26. Hanefeld M, Herman G, Mickel C, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*; 48(Suppl 1):287-288, 2005.
  27. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*; 29:2638-2643, 2006.
  28. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 30:1979-1987, 2007.
  29. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*; 28:1556-1568, 2006.
  30. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*; 9:194-205, 2007.
  31. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab*; 7:692-698, 2005.
  32. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*; 38:423-428, 2006.
  33. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 76:132-138, 2007.
  34. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res*; 39:218-223, 2007.
  35. Mimori N, Terao S, Holmes D. Vildagliptin improves glucose control as evidenced by HbA1c after 12 weeks therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes*; 55(Suppl 1):A125, 2006.
  36. Ahrén B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27:2874-2880, 2004.
  37. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*; 30:890-895, 2007.
  38. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*; 9:166-174, 2007.
  39. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 9:175-185, 2007.
  40. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 50:1148-1155, 2007.
  41. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*; 30:217-223, 2007.
  42. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*; 24:955-961, 2007.
  43. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase inhibition. *Diabetes Care*; 35:2076-2082, 2012.
  44. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*;32:1649-1655, 2009.
  45. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investiga-

tors. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*;94:4810-4819, 2009.

46. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*;64:1619-1631, 2010.
47. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB, Furber S, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*;35:1986-1993, 2012.
48. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews*; 33:187-215, 2012.
49. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*;287:E1209-E1215, 2004.
50. Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungrue IN, Parker TG, Huang Q, Drucker DJ, Husain M. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*;144:2242-2252, 2003.
51. Sauvé M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes*;59:1063-1073, 2010.
52. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*;54:146-151, 2005.
53. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*;58:975-983, 2009.
54. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, Verlaan CW, Kerver M, Piek JJ, Doevendans PA, Pasterkamp G, Hoefer IE. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*;53:501-510, 2009.
55. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*;12:694-699, 2006.
56. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*;109:962-965, 2004.
57. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*;3:195-201, 2010.
58. Fadini GP, Albiero M, Seeger F, Poncina N, Menegazzo L, Angelini A, Castellani C, Thiene G, Agostini C, Cappellari R, Boscaro E, Zeiher A, Dimmeler S, Avogaro A. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy. *Basic Res Cardiol*;108:313, 2013.
59. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, Orlando MR, Peschechera A, Bortone A, Paparella D, Natalicchio A, Perrini S, Giorgino F. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology*;153:5770-5781, 2012.



## Gestione del diabete in età anziana. Il diabetologo e il geriatra: visioni e target diversi?



M. Boemi, F. D'Angelo, A. Maolo, A. Cherubini<sup>1</sup>  
massimo.boemi@gmail.com

UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, IRCCS – INRCA, Ancona

<sup>1</sup> UOC Geriatria, IRCCS – INRCA, Ancona

**Parole chiave:** Diabete mellito, Anziano, Valutazione multidimensionale geriatrica, Target terapeutici  
**Key words:** Diabetes mellitus, Elderly, Comprehensive geriatric assessment, Metabolic target

Il Giornale di AMD, 2013;16:173-177

### Riassunto

L'invecchiamento della popolazione in atto nei paesi occidentali ed anche in Italia è la conseguenza di una riduzione della natalità e di un incremento della speranza di vita, in particolare di quella in età avanzata. Con l'aumentare dell'età aumenta il rischio di diabete e pertanto il numero di pazienti anziani con diabete, già oggi elevato, continuerà ad aumentare. L'indagine condotta dalla AMD ha evidenziato come su oltre 400000 persone diabetiche in cura presso i centri specialistici italiani ben il 60% ha più di 65 anni e un soggetto su 4 ha più di 75 anni, con un picco del 30% nella Regione Marche. Dal punto di vista generale, in questi pazienti è necessaria una gestione specifica, differente da quella riservata al paziente diabetico adulto. È pertanto opportuno che il diabetologo acquisisca delle competenze che provengono dalla cultura geriatrica e che ci sia una maggiore collaborazione tra le due discipline. Per quanto riguarda in particolare il controllo glicemico, sarebbe importante includere differenziare i soggetti anziani in buone condizioni di salute e quindi con una lunga aspettativa di vita, nei quali è giustificato un approccio simile a quello dell'adulto, da quelli fragili, con comorbidità e spesso disabili, con ridotta aspettativa di vita, nei quali è opportuno un approccio che persegua con minore intensità livelli ottimali di glicemia e privilegi la prevenzione della ipoglicemia.

### Summary

The aging of the population that is taking place in western countries is due both to persistent reduction of birth rate and to an increase of life expectancy, particularly in advanced age. With aging the risk of diabetes increases and therefore the number of older people with diabetes, which is already high, will further increase in the future. According to the AMD survey among more than 400000 diabetic persons that are treated in diabetic specialist services over 60% is older than 65 years and one in four subjects is older than 75 years, with a peak of 30% in the Marche region. In these patients a specific approach is needed, which is different from that adopted in adults patients. It is necessary that the diabetes specialist learns elements that are specific of the geriatric culture and a stronger collaboration between the two discipli-

nes is promoted. Concerning the target of glycemetic control, it is necessary to differentiate fit older subjects, in whom the target value is similar to that set for adult patients, from frail older patients, suffering from comorbidity and often disability, with limited life expectancy where the effort of optimal glycemetic control should be replaced by a more prudent approach, aimed at avoiding hypoglycemia.

La numerosità della popolazione anziana è nei paesi europei ed in particolare in Italia in continuo aumento sia per effetto di un allungamento della aspettativa di vita che per una riduzione della natalità.

Il primo fenomeno è, almeno in parte, da porsi in relazione con il miglioramento della qualità della vita ed in particolare dell'assistenza sanitaria; grazie al migliorato livello delle cure si è progressivamente ridotto il gap fra aspettativa di vita del soggetto diabetico rispetto al non diabetico.

Al cambiamento dello stile di vita nelle popolazioni occidentali è peraltro da ascrivere l'aumento del numero di soggetti diabetici.

L'effetto combinato di invecchiamento della popolazione ed aumento della incidenza di diabete tipo 2 ha come risultato un progressivo incremento dei diabetici di età al di sopra dei 65 e dei 75 anni.

Sebbene sia del tutto questionabile, considerati i cambiamenti demografici, definire anziano un soggetto al di sopra dei 65 anni, in accordo con quanto pubblicato negli "Annali AMD – Anziani con Diabete", il 60% di un campione di oltre 410.000 persone diabetiche in cura presso i centri specialistici italiani ha più di 65 anni e un soggetto su 4 ha più di 75 anni, con un picco del 30% nella Regione Marche<sup>(1)</sup>.

I dati dell'Osservatorio Arno Diabete, indicano come su circa 550.000 soggetti diabetici il 43.2% abbia un'età compresa fra 65 e 79 anni e circa il 22% abbia oltre 80 anni<sup>(2)</sup>.

Prescindendo dal fatto che il criterio anagrafico è sicuramente insufficiente per qualificare un individuo

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

dal punto di vista biologico e che esiste una ampia variabilità di stato psicofisico fra i pazienti anziani, tuttavia i dati sopra citati pongono il problema se debba considerarsi un approccio clinico specifico verso il diabetico anziano e se, di conseguenza, i centri specialistici debbano in qualche modo strutturarsi ed organizzarsi per rispondere a questo tipo di bisogno.

Se la risposta è affermativa, allora non c'è dubbio che in qualche modo la cultura specialistica diabetologica debba rapportarsi e confrontarsi con quella geriatrica condividendo i target terapeutici e le strategie intese a raggiungerli.

Per il geriatra la sfida principale posta dall'aumento della aspettativa di vita è se saremo capaci o meno di posticipare la disabilità<sup>(3)</sup> e il diabete rappresenta un potente driver di disabilità ed a sua volta la disabilità impatta sulla possibilità di ottenere un buon controllo glicemico<sup>(4)</sup>.

Gli studi osservazionali indicano una associazione fra diabete e alcune delle principali sindromi geriatriche quali decadimento cognitivo, demenza, depressione, cadute, sarcopenia ed incontinenza urinaria<sup>(5)</sup>.

Sia l'iperglicemia cronica che l'ipoglicemia possono infatti precipitare o peggiorare queste condizioni<sup>(6)</sup>; più recentemente è stata messa in luce anche un effetto negativo delle fluttuazioni glicemiche circadiane sul decadimento cognitivo, effetto indipendente dai valori glicemici a digiuno e postprandiali<sup>(7)</sup>.

Ne deriva che nell'anziano ancor più che nel giovane adulto, la stima del compenso glicemico attraverso la misurazione della sola emoglobina glicata sia insufficiente ed addirittura pericolosamente fuorviante.

Se è quindi vero che un controllo metabolico "ottimale" è in grado di mantenere la performance cognitiva, ridurre i sintomi depressivi, mantenere lo stato funzionale e ridurre il rischio di cadute<sup>(8)</sup> il rischio principale rimane l'ipoglicemia con le sue possibili, drammatiche conseguenze ed a questo difficile compromesso devono essere orientate le scelte terapeutiche.

La necessità di personalizzare nell'anziano la terapia ipoglicemizzante soprattutto tenendo in considerazione i possibili effetti collaterali e le controindicazioni è ampiamente rimarcata dalla letteratura diabetologica<sup>(9,10)</sup> tuttavia i dati della pratica clinica sembrano dimostrare una scarsa attenzione alle raccomandazioni, ad esempio quelle circa l'uso delle sulfaniluree ed in particolare della glibenclamide così come l'uso della repaglinide, farmaco il cui utilizzo non è consigliato nell'anziano<sup>(1)</sup>.

Questa evidenza mette forse in luce il maggior punto debole dell'approccio ultraspecialistico, focalizzato più sulla patologia che sulla persona.

In questo l'approccio geriatrico si differenzia grandemente dall'approccio tipico diabetologico (ma potremmo citare qualsiasi altra specialità) sviluppando quella che potremmo definire la medicina della complessità.

In accordo con questo approccio, la patologia diabetica è una delle possibili comorbilità che influenza e

viene influenzata dalle patologie coesistenti e che non può essere trattata prescindendo da queste essendo il fine ultimo non la correzione dell'equilibrio glicemico in sé ma il mantenimento del miglior stato funzionale possibile.

Un altro elemento che è ben presente nella cultura geriatrica è la consapevolezza della eterogeneità biologica e funzionale dei soggetti anziani: soggetti della stessa età cronologica possono essere molto difforni dal punto di vista biologico e quindi differire per qualità ed aspettativa di vita.

Inoltre, alla grande variabilità interindividuale, nella popolazione anziana, si associa una variabilità intraindividuale, potendo mutare le condizioni fisiche e psichiche del soggetto molto rapidamente ed in maniera irreversibile in conseguenza dell'azione di fattori esogeni od endogeni.

La variabilità non riguarda unicamente le condizioni psicofisiche ma anche quelle sociali ed economiche che possono influenzare in maniera diretta od indiretta le possibilità di cura.

Lo sforzo del geriatra è quindi non solo prevenire le complicanze acute, possibilmente rallentando lo sviluppo e la progressione di quelle croniche della malattia diabetica in funzione dell'aspettativa di vita del soggetto, ma anche minimizzare le possibili conseguenze dell'alterazione metabolica sulle patologie concomitanti in un'ottica di breve-medio periodo armonizzando gli interventi terapeutici sulla base non di un singolo target ma di un obiettivo più generale di mantenimento delle funzioni.

D'altra parte un approccio per singola patologia e la pedissequa applicazione delle linee guida esistenti (il più delle volte non concepite per l'anziano a causa dell'esclusione dai trial clinici di questi soggetti) per ciascuna di esse ha come necessaria conseguenza l'abuso farmacologico ed una maggior frequenza di prescrizioni inappropriate.

Negli Annali AMD – Anziani, limitando la valutazione agli ipoglicemizzanti orali, ipolipemizzanti, antiipertensivi ed antiaggreganti, risulta che oltre il 40% dei soggetti aldi sopra dei 65 anni assume cinque o più farmaci quotidianamente<sup>(1)</sup>.

La polifarmacoterapia si associa inevitabilmente ad una minor aderenza al trattamento ed a rischi più elevati di iatrogenesi, questi ultimi sembrano maggiormente correlati al numero delle prescrizioni che all'età del paziente<sup>(11)</sup>.

I costi di un simile atteggiamento sono sia da un punto di vista personale che sociale estremamente elevati<sup>(11)</sup>.

Occorre quindi confrontarsi con la complessità e valutarla in tutte le sue dimensioni.

Nell'inquadramento clinico di un soggetto anziano devono essere dunque valutate e quantificate alcune variabili fondamentali e fra queste la fragilità, la comorbilità e la disabilità, termini usati, al di fuori della specialistica di pertinenza, spesso in modo improprio.

Esse rappresentano tre aspetti clinici correlati ma non coincidenti né concettualmente né da un punto di vista epidemiologico, cui corrispondono risposte terapeutiche differenziate<sup>(12)</sup>.

Per quanto la definizione non ne sia univoca, la fragilità implica concettualmente una riduzione delle riserve biologiche (ridotta riserva omeostatica) e funzionali con conseguente ridotta capacità di risposta agli stressors.

Con il termine di comorbidità si fa a riferimento alla condizione medica di coesistenza nello stesso individuo di più patologie associate correlate ad una patologia indice (ad esempio il diabete), con quello di multimorbidità invece alla coesistenza di più malattie nello stesso individuo senza che una sia individuata come la principale..

La definizione di comorbidità, che ha come focus la cosiddetta patologia indice, cioè l'aspetto clinico giudicato più rilevante, ed ha un indubbio valore dal punto di vista epidemiologico risulta sul piano clinico meno utile di quella di multimorbidità nella quale il focus è sulla persona e le diverse patologie presenti assumono concettualmente lo stesso peso.

La disabilità può essere invece definita come la condizione di chi, in seguito ad una o più menomazioni, manifesta una ridotta capacità d'interazione con l'ambiente, risultando meno autonomo e indipendente nello svolgere le attività essenziali quotidiane e spesso in condizioni di svantaggio nel partecipare alla vita sociale e le strategie ad essa rivolte sono di ordine riabilitativo.

Tutte queste dimensioni sono definibili e in larga misura quantificabili attraverso strumenti che sono propri della geriatria di cui il più noto, ma non il solo, è la cosiddetta Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD) le cui aree di interesse sono, oltre la salute fisica, lo stato cognitivo, quello psico-emozionale, lo stato funzionale, la condizione socio-economica e l'ambiente di vita attraverso strumenti standardizzati e validati.

In sintesi, la VMD ha come fine l'identificazione delle diverse problematiche di cui è portatore un individuo, la valutazione delle sue limitazioni funzionali e la quantificazione delle risorse residue, la definizione delle necessità assistenziali, quindi dei target di cura su cui basare le necessarie strategie terapeutiche evitando interventi inutili o potenzialmente dannosi<sup>(13-16)</sup>.

La VMD per sua natura prevede un approccio interdisciplinare attraverso il quale sono identificati, descritti e spiegati i molteplici problemi dell'anziano, vengono definite le sue capacità funzionali, viene stabilita la necessità di servizi assistenziali e di conseguenza sviluppato un piano di trattamento e di cure, nel quale i differenti interventi siano commisurati ai bisogni ed ai problemi rilevati; la sua applicazione sistematica nello stesso individuo consente di verificare l'efficacia degli interventi terapeutico-assistenziali, di identificare precocemente le modificazioni dello stato di salute e di cogliere i primi segni di evoluzione verso la fragilità

evidenziando problematiche cliniche misconosciute e, spesso, potenzialmente reversibili.

Riassumendo, usare la metodologia geriatrica nel paziente diabetico anziano per la valutazione dello stato funzionale, della comorbidità e della aspettanza di vita permette di definire gli obiettivi di trattamento ed i valori target nel singolo soggetto e di definire le priorità di trattamento, valutando attentamente la riduzione del rischio assoluto ed il tempo necessario per ottenerlo, il rapporto rischio beneficio della terapia.

Le linee guida geriatriche sul trattamento del diabete sono concordi nell'affermare che la definizione dei target glicemici e delle relative strategie terapeutiche deve in primo luogo basarsi sulla aspettativa di vita del soggetto in esame<sup>(17,18)</sup> distinguendo soggetti anziani "fit", biologicamente assimilabili ai soggetti adulti e quindi suscettibili di un uguale atteggiamento clinico, da soggetti "fragili" portatori di più comorbidità nei quali i target in termini di emoglobina glicata sono più elevati e per i quali vale sostanzialmente il principio del "primum non nocere"<sup>(5)</sup>.

Tale concetto è condiviso nelle linee guida diabetologiche, sia nazionali<sup>(10)</sup> che internazionali, e la necessità di un atteggiamento prudentiale nel soggetto fragile che consideri nella scelta terapeutica i potenziali rischi iatrogeni viene sottolineato con forza nello statement congiunto ADA-EASD del 2012<sup>(19)</sup>.

Sicuramente un elemento distintivo fra le linee guida geriatriche e quelle diabetologiche è lo sforzo delle prime di categorizzare gli individui sulla base della complessità e della fragilità per meglio definire gli obiettivi di intervento tenendo anche in conto il grado di dipendenza del paziente<sup>(20)</sup>.

Prescindendo dai valori decimali di emoglobina glicata target che possono differenziare l'una dall'altra linea guida, resta il concetto di un atteggiamento che è di buon senso clinico più che basato su prove di evidenza; queste ultime in realtà sono scarse soprattutto in ragione del fatto che gli anziani, in particolare gli over 75 ed i soggetti con multimorbidità, vengono con una certa sistematicità esclusi dai trial clinici, che pochi trial sono specificamente disegnati per indagare gli effetti di un farmaco o di una strategia terapeutica nella popolazione anziana e che quindi i risultati a disposizione derivano o da studi osservazionali o da analisi post-hoc<sup>(21-23)</sup>.

La qualità del controllo glicemico sembra comunque avere scarsi risultati in termini di riduzione degli eventi nei soggetti più fragili<sup>(24-25)</sup>, al contrario, nella popolazione sopra i 65 anni un controllo glicemico intensivo si associa ad un maggior numero di eventi avversi ed in particolare di ipoglicemie<sup>(26)</sup>.

La scarsità di evidenze scientifiche sulla farmacoterapia ipoglicemizzante nell'anziano riverbera ovviamente anche sulla confidenza che il medico diabetologo o geriatra può avere nelle proprie scelte terapeutiche che si giustificano più con l'esperienza della pratica clinica che con l'EBM; si veda a questo proposito l'utilizzo

della repaglinide nel soggetto ultrasettantacinquenne nella pratica specialistica ambulatoriale italiana<sup>(1)</sup>.

Fondamentale rimane pertanto la condivisione, con il paziente e/o i care-giver, degli obiettivi e della terapia tenendo conto anche delle aspettative del paziente in termini di salute e dell'impatto che la terapia stessa può avere sulla autonomia e sulla qualità di vita<sup>(20)</sup>.

Un interessante tentativo di sintesi fra la cultura diabetologica ed il pensiero geriatrico in questo settore è offerto dal Position Statement congiunto fra IAGG, EDWPOP ed una task force internazionale di esperti del settore diabetologico comparso su JAMDA nel 2012<sup>(27)</sup>.

Anzitutto il documento è esplicitamente rivolto all'assistenza di soggetti al di sopra dei 70 anni, intendendo così chiaramente spostare il limite convenzionale di 65 anni per la definizione della terza età, limite ormai considerato dai più anacronistico.

In secondo luogo viene esplicitamente dichiarata la necessità, ai fini di una cura ottimale del diabete nel soggetto, di stabilire collaborazioni fra le organizzazioni internazionali che si occupano di diabete e quelle che si occupano di geriatri ed invecchiamento.

Nella prima fase di costruzione del documento gli esperti individuano otto aree/domini reputati quelli di maggior interesse per la cura del diabete nell'anziano (over 70) stabilendo un ranking d'importanza in base alla rilevanza clinica di ciascun dominio.

È interessante notare come gli obiettivi glicemici abbiano costituito il dominio di primario interesse ed a seguire, l'influenza delle comorbidità, l'ipoglicemia e la sicurezza del paziente.

Fra gli statement del gruppo di esperti circa gli obiettivi glicemici tre appaiono di particolare rilievo: che la glicemia a digiuno dei pazienti in trattamento farmacologico non deve essere inferiore a 108 mg/dl, che glicemie al di sotto di 90 mg/dl devono essere assolutamente evitate e che non si deve iniziare terapia farmacologica se la glicemia a digiuno non supera i 126 mg/dl.

Per quanto riguarda l'impatto delle comorbidità viene raccomandata l'effettuazione regolare di una valutazione multidimensionale per identificare (tempestivamente) alterazioni funzionali e impatto della disabilità. Viene inoltre raccomandato lo screening routinario dello stato nutrizionale.

Senza scendere in ulteriori dettagli, il documento, che esprime un parere di esperti, e non ha pertanto il valore di evidenza di una linea guida, assume estrema rilevanza dal punto di vista concettuale e culturale costituendo il primo tentativo di utilizzare in maniera armonica due culture specialistiche al fine di migliorare la qualità delle cure rivolte al paziente anziano con diabete.

Ovviamente, come per tutti i documenti esperimenti raccomandazioni in campo clinico, anche quelle espresse nel documento citato debbono essere contestualizzate nelle differenti realtà assistenziali.

Attualmente il divario fra la pratica diabetologica e quella geriatrica è rilevante e, almeno in Italia, sem-

bra difficile poter applicare nei centri specialistici metodiche complesse e time-consuming come quelle della valutazione multidimensionale tuttavia alcune strade potrebbero essere percorribili.

Anzitutto appare importante che il diabetologo acquisisca maggiormente il lessico geriatrico così da poter dialogare con questi specialisti così come è abituato a fare con oculisti, nefrologi, cardiologi e neurologi.

Potrebbe inoltre essere impegno comune di entrambe le specialità sviluppare e validare test semplificati per uno screening ambulatoriale dei maggiori predittori di disabilità nei soggetti di età più avanzata.

Infine, ma la attuale contingenza economica rende a priori vana questa ipotesi, personale non medico adeguatamente addestrato alla valutazione dell'anziano potrebbe entrare a far parte della equipe diabetologica al pari di dietisti e podologi.

Quanto sopra può sembrare utopico, tuttavia non può essere ignorato che la numerosità delle persone diabetiche oltre settantacinque anni di età che "popolerà" i centri specialistici di diabetologia è in continua crescita ed i bisogni di salute che questa popolazione esprime sono diversi da quelli che abbiamo imparato ad affrontare.

Pertanto il "diabete nel soggetto anziano" sarà la vera sfida per la diabetologia nel prossimo futuro e dobbiamo essere pronti ad accoglierla e vincerla trovando nuove ed adeguate soluzioni assistenziali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boemi M, Candido R, Felace G, Giorda CB, Pellegrini MA, Perrelli A. Le Monografie degli Annali AMD 2011. Focus si: Anziani con Diabete. AMD Associazione Medici Diabetologi, 2012 [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
2. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale nella popolazione con diabete, Rapporto 2011 Volume XVII, Collana Rapporti Arno. Cineca, 2011 [www.ask.com/Cineca](http://www.ask.com/Cineca).
3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 374(9696): 1196-1208, 2009.
4. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 4(1): e4144, 2009.
5. Blaum CS et Al. Clinical Complexity in Middle-Aged and Older Adults With Diabetes: The Health and Retirement Study. *Med Care*. 48(4): 327-334, 2010.
6. Araki A, Hideki I. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int* 9: 105-114, 2009.
7. Rizzo ML et al. Relationships Between Daily Acute Glucose Fluctuations and Cognitive Performance Among Aged Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 33:2169-2174, 2010.
8. European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. <http://www.euroage-diabetes.com>.
9. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 35: 1354-1379, 2012.

10. AMD – SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica: 116-121, 2010 [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
11. Boyd CM et al. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases. Implications for Pay for Performance. *JAMA*, 294(6): 716-724, 2005.
12. Fried LP et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol* 59: 255-263, 2004.
13. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *JAMA* 259(16): 2450-2, 1988.
14. Ferrucci L. et Al. Linee guida per la valutazione multidimensionale dell'anziano fragile. *Giornale di Gerontologia*; 49 (Suppl. 11), 2001.
15. Senin U. Cherubini A., Mecocci P. Paziente anziano, paziente geriatrico e Medicina della complessità. Terza edizione, EdiSES, Napoli: 1-820, 2010.
16. Catalano L. Dalla valutazione multidimensionale al piano assistenziale. *G Gerontol* 55:311-352, 2007.
17. Brown AF, Mangione CM, Saliba D et al. California Healthcare Foundation/ American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51(Suppl. Guidelines):S265-S280, 2003.
18. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M et al. Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: Executive summary. *Diabetes Metab* 37(Suppl. 3):S27-S38, 2011.
19. Kirkman MS et Al. Diabetes in Older Adults: A Consensus Report. *JAGS* 60:2342-2356, 2012.
20. Inzucchi SE et Al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 35: 1364-1379, 2012.
21. Cherubini A et Al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arc Intern Med* 171 (6): 550-556, 2011.
22. Cherubini A et Al. Fighting against age discrimination in clinical trials. *Jags* 58 (9), 1791-1796, 2010.
23. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ* 344: e3445, 2012.
24. Araki A et Al. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial—study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 12 (Suppl. 1):7-17, 2012.
25. Greenfield S et Al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: A cohort study. *Ann Intern Med* 151:854-860, 2009.
26. Miller ME et Al. ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340: b5444, 2010.
27. Sinclair A et Al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *JAMDA* 13: 497-502, 2012.



## Il contributo AMD: QUASAR e BENCH-D



I. Meloncelli

illidio.meloncelli@alice.it

Centro di Diabetologia Ospedale Civile di San Benedetto del Tronto

**Parole chiave:** Qualità dell'assistenza, Indicatori di qualità, Costi del diabete, Rischio CV, Empowerment  
**Key words:** Quality of care, Quality indicators, Costs of diabetes, CV risk, Empowerment

Il Giornale di AMD, 2013;16:178-181

### Riassunto

*I dati epidemiologici attualmente disponibili mostrano un continuo aumento della prevalenza del diabete mellito, anche alla luce dell'aumento tendenziale della percentuale di obesi e di anziani nella popolazione italiana.*

*Dopo aver presentato i dati sul costo dell'assistenza alle persone con diabete, si rileva che l'unica strada per impedire il collasso del sistema è quella di un miglioramento della qualità dell'assistenza: la conseguente diminuzione delle complicanze croniche e dei ricoveri ad esse correlate dovrebbe garantire la compatibilità economica della cura del diabete.*

*I risultati degli studi AMD-QUASAR e BENCH-D, entrambi promossi dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) forniscono un contributo in questa direzione: misurare la qualità dell'assistenza è il presupposto fondamentale per procedere nella giusta direzione: migliore qualità delle cure, ridotta incidenza di complicanze croniche, riduzione delle spese (in particolare quelle per ospedalizzazione)*

### Summary

*The epidemiological data currently available show a continuing increase in the prevalence of diabetes mellitus, even in the light of a rising trend in the percentage of the obese people and an aging Italian population.*

*After presenting the data on the costs of care for people with diabetes, it is noted that the only way to prevent the collapse of the system is to improve the quality of care: the consequent reduction of the related chronic complications and hospitalizations should ensure the economic compatibility of diabetes care.*

*The results of the QUASAR and BENCH-D studies, both promoted by the Associazione Medici Diabetologi (AMD) provide a contribution in this direction: to measure the quality of care is a prerequisite for proceeding in the right direction: better quality of care, reduced incidence of chronic complications, reduction of costs (especially those for hospitalization)*

### Fotografia della popolazione italiana: oggi e domani

Nel mondo la prevalenza del diabete mellito cresce a grande velocità, assumendo le caratteristiche di una vera e propria "pandemia".

Sebbene la percezione corrente dell'opinione pub-

blica sia quella di una patologia cronica benigna, in realtà l'impatto del diabete sullo stato di salute della popolazione è devastante: basti pensare che ogni anno nel mondo almeno 3 milioni di persone muoiono per le complicanze cardiovascolari legate al diabete.

La prevalenza del diabete mellito in Italia ha un andamento in continua crescita: i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2011<sup>(1)</sup> indicano che è diabetico il 4,9% degli italiani (5,0% delle donne e 4,7% degli uomini): in termini assoluti si è passati dai 2 milioni di pazienti nel 2001 ai 3 milioni nel 2010.

Analogo aumento emerge anche dai dati standardizzati, che tengono cioè conto del cambiamento nella composizione per età e sesso della popolazione italiana nel corso degli anni. La prevalenza standardizzata è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,5% nel 2011.

La previsione per il 2020 è di 4 milioni di individui affetti da diabete mellito in Italia.

Anche il numero di pazienti in sovrappeso e francamente obesi è in continuo aumento: l'ISTAT stimava nel 2009 in Italia circa 21 milioni di persone in sovrappeso e circa 6 milioni di individui obesi<sup>(2)</sup>.

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno costante e destinato ad accentuarsi: gli ultra 65enni, oggi pari al 20,3% del totale, nello scenario centrale aumentano fino al 2043, anno in cui superano il 32%<sup>(3)</sup>.

La prevalenza del diabete mellito in Italia nel 2010 nella popolazione al di sopra dei 65 anni supera il 30%; oltre i 75 anni almeno una persona su cinque ne è affetta.

Anche il peggioramento dello stato socio-economico si associa ad un aumento della prevalenza di diabete: analisi effettuate sulle persone di età compresa tra 35 e 69 anni relativamente al periodo 2007-2009, hanno mostrato una maggiore prevalenza del diabete fra gli uomini, nella fascia di età 50-69 anni, tra le persone con un basso livello d'istruzione e con molte difficoltà economiche<sup>(4)</sup>.

I dati italiani degli ultimi anni mostrano un aumento degli individui in stato di povertà relativa (circa otto milioni nel 2009) e assoluta (circa 3 milioni nel 2009), con un ulteriore aumento successivo secondo il recente rapporto della Caritas<sup>(5)</sup>.

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Inoltre la distribuzione del reddito non è uniforme: secondo i dati LIS-OCSE riferiti alla metà del primo decennio del 2000, il coefficiente di Gini relativo all'uniformità della distribuzione della ricchezza è in Italia di 0.352, uno dei peggiori tra i paesi occidentali.

La combinazione di questi elementi: invecchiamento della popolazione, peggioramento dello stato socio-economico, aumento del sovrappeso e dell'obesità, produrrà nei prossimi anni un forte aumento del numero dei pazienti diabetici e quindi della spesa sanitaria.

## I costi del diabete e la sostenibilità del sistema

I costi del diabete per il budget della sanità italiana ammontano al 9% delle risorse. Questo vuol dire più di 9,22 miliardi di euro all'anno o 1,05 milioni di euro ogni ora.

Questa cifra potrà entro 10 anni raggiungere i 12 miliardi se non si riuscirà ad intervenire in maniera efficace per invertire il trend di crescita della patologia.

Se poi sommiamo i costi indiretti (ridotta produttività e pensionamento precoce) la spesa annuale ammonta già oggi a quasi 20 miliardi di euro.

La London School of Economics, nel porre a confronto vari paesi europei, ha rilevato che il costo diretto della sanità per un cittadino italiano con diabete è in media di quasi 2.800 euro all'anno (Figura 1) più del doppio rispetto a cittadini di pari età e sesso, ma senza diabete<sup>(6)</sup>.

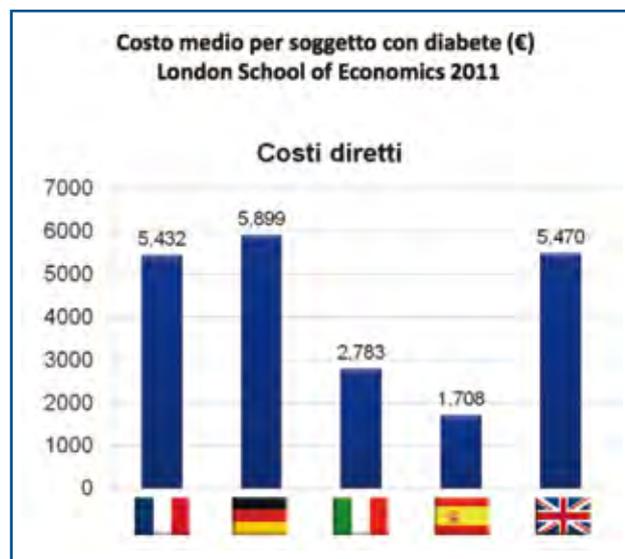


Figura 1. Costo medio per soggetto con diabete (valori espressi in euro). London School of Economic 2011.

Secondo i dati dell'Osservatorio ARNO diabete relativi all'anno 2010<sup>(7)</sup>, solo il 6 % della spesa riguarda i farmaci anti diabete, il 23,5 % è legato alle terapie per le complicanze e le patologie concomitanti, mentre il 70% è relativo al ricovero ospedaliero e alle cure ambulatoriali (Tabella 1).

Tabella 1. I costi diretti del diabete per singolo paziente (anno 2010): i dati dell'Osservatorio ARNO diabete.

	Euro	Percentuale
Farmaci per il diabete	171	6,20%
Altri farmaci	643	23,30
Prestazioni ambulatoriali	373	13,50%
Ricoveri ospedalieri	1569	57%
<b>Totale</b>	<b>2756</b>	<b>100%</b>

Se la patologia continuerà a crescere ai ritmi attuali, presto le risorse disponibili non saranno più sufficienti a garantire equità di accesso a cure di qualità adeguata. È quindi ormai indispensabile intervenire per invertire la tendenza attuale, con una azione efficace e tempestiva.

## Gli indicatori di qualità dell'assistenza come strumento di azione e pianificazione (studio QUASAR e Annali AMD)

Per migliorare la qualità dell'assistenza è necessario erogare cure coordinate e di alta qualità, adeguate ai bisogni delle persone affette da patologie croniche; promuovere un'assistenza basata sulla centralità della persona e sull'empowerment; utilizzare diffusamente sistemi informativi.

Da molti anni l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) promuove programmi di valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica.

Il progetto File Dati-Annali AMD, iniziato nel 2002, ha contribuito a diffondere nella comunità diabetologica italiana la cultura della raccolta dati e della produzione di indicatori per ottenere misurazioni oggettive della qualità della cura erogata.

La misurazione non è ovviamente fine a se stessa, ma è lo strumento indispensabile per avviare continue attività di revisione e miglioramento della qualità, identificare le priorità e guidare le scelte.

Lo studio AMD-QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients<sup>(8)</sup>) è uno studio longitudinale avviato nel 2006 e terminato nel 2012, che si proponeva di dimostrare come la qualità dell'assistenza diabetologica fosse correlata agli eventi cardiovascolari (Figura 2).

È stato utilizzato un sistema validato di misura della qualità dell'assistenza denominato Score Q (Tabella 2), già utilizzato in studi precedenti come il QUED.

Il risultato più importante è stata la dimostrazione che con i punteggi più bassi dello Score Q il rischio di eventi cardiovascolari aumenta nei primi 3 anni dell'84% rispetto ai soggetti con Score Q più elevato (Figura 3).

In conclusione lo studio QUASAR documenta una stretta correlazione fra qualità della cura e rischio di eventi cardiovascolari.



Figura 2. Il disegno dello studio QUASAR.

Tabella 2. Componenti dello Score Q.

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno	5
HbA1c = o > 8%	0
HbA1c < 8%	10
Valutazione PA < 1 volta/anno	5
PA = o > 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del PL < 1 volta/anno	5
Colesterolo LDL = o > 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
Colesterolo LDL < 130 mg/dl	10
Valutazione MA < 1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o sartani in presenza di MA	0
Trattamento con ACE-I e/o sartani in presenza di MA oppure MA assente	10
<b>Score range</b>	<b>0-40</b>
PA = pressione arteriosa; PL = profilo lipidico; MA = microalbuminuria	

L'utilizzo degli indicatori di qualità dell'assistenza è uno strumento importante di valutazione dei livelli assistenziali garantiti dal sistema sanitario alle popolazioni di pazienti con diabete.

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: è fondamentale agire "SUBITO!"

Lo studio BENCH-D (Benchmarking Network for Clinical and Humanistic Outcomes in Diabetes) è un programma di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza diabetologica e valutazione del suo impatto su indicatori clinici ed umanistici<sup>(9)</sup>.

È uno studio osservazionale, longitudinale prospettico che ha coinvolto 4 regioni italiane (Piemonte, Marche, Lazio, Sicilia), per un totale di 28 Centri di Diabetologia e 2434 pazienti affetti da diabete mellito.

Ad un campione casuale di 928 pazienti con DM2 è stato chiesto di compilare un *questionario su qualità di vita e soddisfazione della cura*.

Gli obiettivi dello studio erano:

- 1) Descrivere i livelli di benessere e soddisfazione dei pazienti con DM2 seguiti presso i servizi di diabetologia
- 2) Attivare specifiche attività di benchmarking sugli indicatori psico-sociali risultati più problematici

Il livello di empowerment è stato valutato con una scala denominata Diabetes Empowerment Scale

- I pazienti con maggiori livelli di autonomizzazione:
- Tendono a presentare valori più bassi di HbA1c (a parità di tutte le altre caratteristiche)
  - Riferiscono una maggiore compliance alla self-care
  - Percepiscono un minor impatto del diabete
  - Presentano maggiore soddisfazione per il trattamento e per il rapporto medico-paziente
  - Percepiscono una maggiore accessibilità alla chronic care.

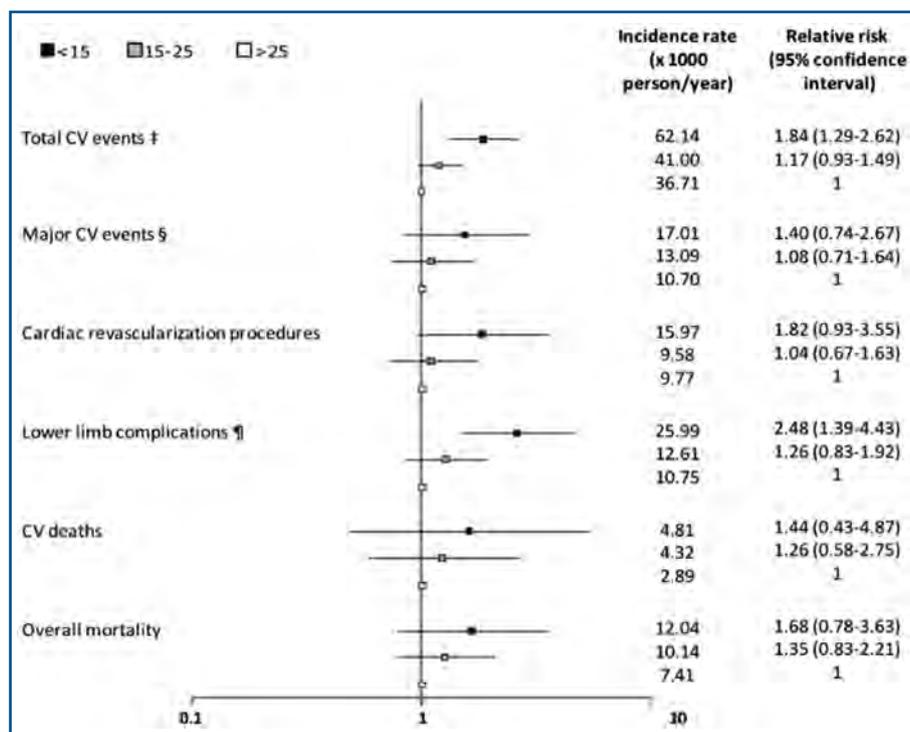


Figura 3. I risultati a 3 anni dello studio QUASAR.

Lo studio, che è ancora in corso, prevede che i risultati delle analisi siano discussi con gli operatori sanitari nell'ambito di specifiche riunioni regionali e che venga poi definito un "mandato" per migliorare nei successivi 18 mesi gli aspetti emersi come più problematici.

## Conclusioni

È necessario agire sulla consapevolezza sociale dell'importanza della prevenzione del diabete

Il sistema di monitoraggio continuo e miglioramento della qualità delle cure di cui si è dotata l'Italia negli ultimi anni con gli Annali AMD rappresenta un'opportunità per riorganizzare l'assistenza partendo dalle evidenze.

La cura centrata sulla persona rappresenta la chiave del cambiamento e pertanto richiede maggiore attenzione e investimenti.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Annuario Statistico Italiano 2011, ISTAT, 16 dicembre 2011.
2. Indagine multiscope annuale sulle famiglie, La vita quotidiana nell'anno 2009, ISTAT 2010.
3. Il futuro demografico del Paese: previsioni regionali della popolazione residente al 2065, ISTAT 28 dicembre 2011.
4. Rapporto PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) su Diseguaglianze sociali e salute 2007-2009, capitolo Diabete, pag. 59-62.
5. Rapporto Caritas 2012 su povertà ed esclusione sociale in Italia, Caritas Italiana.
6. Burden of disease, cost and management of diabetes in Eu5 Countries, London School of Economics, 2011.
7. Osservatorio ARNO diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, CINECA editore, 2011.
8. 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; 34(2):347-52, 2011 Feb.
9. <http://www.negrisud.it/bench-d/presentazione.php>.

## L'esperienza dell'applicazione di un modello d'assistenza integrata in Sardegna



M.F. Mulas, F. Mastinu

mariafranca.mulas@tiscali.it

Unità Operativa Complessa di Diabetologia e Malattie Metaboliche. Ospedale San Martino di Oristano

**Parole chiave:** Team, Rete, Coordinamento, Integrazione

**Key words:** Team, Network, Coordination, Integration

Il Giornale di AMD, 2013;16:182-187

### Riassunto

L'articolo ha lo scopo di presentare come il team diabetologico dell'Azienda Sanitaria Locale di Oristano abbia realizzato un sistema di gestione dell'assistenza diabetologica conforme alle politiche sanitarie espresse nella legislazione nazionale e regionale degli ultimi 20 anni e alle migliori evidenze promosse dalle associazioni professionali e scientifiche. Il successo, l'azione, l'applicazione e la verifica di modelli organizzativi, il continuo sviluppo delle competenze e la buona considerazione professionale goduta all'interno dell'azienda, la buona relazione con i MMG, con gli specialisti operanti nei distretti, il dialogo con l'amministrazione, ha costruito nel tempo un ambiente proattivo e ha rappresentato la condizione per la creazione di un vero sistema diabetologico aziendale. Il modello di assistenza sanitaria integrata chiamato nella delibera aziendale "Coordinamento Unico" è un'alternativa a un'offerta ancora troppo parcellizzata, e propone un sistema capace di connettere tutti i punti di attenzione alle persone con diabete ovunque loro si trovino e qualunque sia il livello d'intensità di cura di cui hanno bisogno, ponendo l'accento su due aspetti chiave del percorso diagnostico terapeutico: il TEAM e la RETE.

### Summary

The purpose of the article is to explain how the diabetes team of the Oristano local health authority created a management system for diabetes assistance in accordance with the health policies set out in national and regional legislation over the last twenty years and with the best evidence given by professional and scientific associations. The success, the action, the application and the verification of organizational models, the professional development and the good professional consideration enjoyed within the authority, the good relationship with the GPs, with the specialists operating in the various districts, the dialogue with the administration, have built up over time a pro-active context and has represented the condition for the creation of a true diabetes system for the authority. The integrated assistance model, described in the authority's executive declaration "One single coordination system", is an alternative to the assistance, which is still too fragmentary, and proposes a tool able to connect all the clinical services necessary to the diabetic patients, wherever they are and whatever the intensity level of care which they need, stressing

two key aspects of the therapeutic diagnostic pathway: the TEAM and the NETWORK.

### Premessa

L'articolo ha lo scopo di presentare come il team diabetologico dell'Azienda Sanitaria Locale di Oristano abbia potuto realizzare un sistema di gestione dell'assistenza diabetologica conforme alle politiche sanitarie espresse nella legislazione nazionale e regionale degli ultimi venti anni e alle migliori evidenze promosse dalle associazioni professionali e scientifiche.

### Sommario:

- Situazione legislativa nazionale: le tre riforme sanitarie
- Applicazione delle riforme sanitarie nella regione Sardegna
- Organizzazione dell'assistenza diabetologica in Sardegna attraverso le leggi del suo Governo
- Realizzazione nell'ASL di Oristano di un modello d'assistenza sanitaria al diabete integrato e multi professionale, conforme alla legislazione nazionale e regionale.

### Situazione legislativa nazionale: le tre riforme sanitarie

**La Prima riforma Sanitaria**, espressa dalla legge n. 833 del 23 dicembre 1978, istituì il servizio sanitario nazionale (SSN) e, con la creazione delle USL (unità sanitarie locali), inaugurò un sistema basato sui principi di unitarietà, universalità, eguaglianza e globalità. La legge abolì l'organizzazione dell'assistenza sanitaria svolta dai numerosi enti mutualistici, consentì un maggiore coordinamento tra i servizi ospedalieri e territoriali e promosse iniziative di prevenzione e riabilitazione. Negli anni seguenti, i costi del SSN diventarono incontrollabili poiché le scelte politiche legate alle diverse situazioni socio economiche, la mancanza di indici e standard di riferimento oggettivi e condivisi, l'assenza di indicazioni

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

sui livelli minimi d'assistenza permettevano alle Regioni d'adottare livelli di spesa che rapidamente si scontrarono con le esigenze dello Stato finanziatore, secondo il modello "spend and tax". Quest'aumento del disavanzo causato dalla creazione indisciplinata di presidi e servizi sanitari, contraddicendo i principi ispiratori della riforma, determinò sul territorio nazionale forti disuguaglianze nell'erogazione delle prestazioni e una mancata risposta ai bisogni dei cittadini. Pertanto, la crisi della riforma del 1978 rese necessario, all'inizio degli anni Novanta, procedere a una revisione legislativa del sistema sanitario. **La seconda riforma sanitaria**, rappresentata dalla legge n.502 del 1992 (Riordino della disciplina in materia sanitaria a norma dell'art 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421) e le successive modifiche apportate dal D.lgs. n. 517 del 7 dicembre 1993, trasformò le USL in strutture dotate di autonomia organizzativa, amministrativa e patrimoniale. Questo processo d'aziendalizzazione che rivoluzionò l'intero comparto, fu completato da una **terza riforma sanitaria** sancita dal D.lgs. n. 229 del 19 giugno 1999 (recante *Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419*), meglio conosciuta come "riforma Bindì", con la quale si provvedeva a potenziare la natura delle aziende sanitarie introducendo il concetto d'autonomia imprenditoriale delle unità sanitarie locali e degli ospedali, che divennero entità dotate di personalità giuridica pubblica<sup>(1)</sup> (Tabella 1).

**Tabella 1.** Principali riferimenti normativi.

Le tre grandi leggi nazionali di riforma sanitaria
Legge n. 833 del 23 dicembre 1978
Legge n. 502 del 1992
D.lgs. n. 229 del 19 giugno 1999
La legislazione della regione Sardegna
Legge costituzionale 26 febbraio 1948, n. 3 Statuto speciale per la Sardegna
Legge di recepimento del DL n.833/78 del 1981
Legge regionale n.5 del 26/1/1995
Legge regionale n.30 del 13/10/1998
Piano Sanitario Regionale 1998
Piano Sanitario della Sardegna 2006-2008
D.G.R. 11 febbraio 2009 n. 11/44
L.R. 25 maggio 2007
D.G.R. 31 ottobre 2007 n. 44/12
D.G.R. 25 ottobre 2006 n. 44/20
Piano di prevenzione 2010-2012
Delibera, n° 775 del 10/09/2012

### Applicazione delle riforme sanitarie nella Regione Sardegna

Nello statuto speciale della Regione Sardegna (**Legge costituzionale 26 febbraio 1948, n. 3 Statuto speciale per la Sardegna**) era previsto un piano per lo sviluppo dell'isola: "Lo Stato con il concorso della Regione dispone un piano organico per favorire lo sviluppo economico e sociale". Il piano denunciava gravi

problemi di assistenza sanitaria con una disomogenea sistemazione delle strutture di ricovero e l'assenza di servizi ambulatoriali e domiciliari. Tra il 1945-1948 "l'aspetto più squallido dell'organizzazione sanitaria era senza dubbio presentato dai comuni, dove generalmente mancava un ambulatorio vero e proprio con tutti i requisiti necessari per tali delicati compiti" (Giuseppe Brotzu 1955-1957). Dei 317 comuni sardi solo 268 avevano un ambulatorio medico.

La legge n. 833 del 23-12-1978 (Tabella 2) sanciva la nascita della complessa rete delle Unità Sanitarie Locali che l'Assessorato alla Sanità della **Regione Sardegna** traduceva suddividendo il territorio in ventuno aziende sanitarie. La Sardegna fu tra le ultime regioni ad adottare il provvedimento d'individuazione, costituzione e organizzazione delle Unità Sanitarie Locali; infatti, questo avvenne ben tre anni dopo l'emanazione della legge nazionale. I limiti dell'applicazione di questa legge erano rappresentati dalle ragioni elencate nella tabella 2. In presenza di tutte queste problematiche irrisolte, la Sardegna recepisce la legge 502/1992 con la L.R. n.5/95 e n.30/98. In base all'articolo 4, comma 10, della L. 502/92 le regioni avevano l'obbligo di provvedere alla riorganizzazione interna degli ospedali e all'accantonamento nella sede ospedaliera dei servizi territoriali, cioè dei consultori, poliambulatori, guardie mediche.

**Tabella 2.** Legge n.833 del 23-12-1978: i suoi limiti applicativi<sup>(2)</sup>.

a) eccessiva frammentazione del territorio
b) soppressione repentina di organismi e strutture che avevano tutelato per molti anni la salute dei cittadini
c) mancata correzione degli squilibri nella distribuzione territoriale dei servizi
d) visione utopistica dei sistemi di prevenzione delle malattie
e) incontrollata dilatazione della spesa
f) politicizzazione della gestione tendente al clientelismo e al sovradimensionamento delle strutture soprattutto ospedaliere
g) constatazione dell'impossibilità di erogare le cure in modo del tutto gratuito a tutti
h) insoddisfazione dei cittadini per le risposte offerte ai bisogni curativi preventivi e riabilitativi dei cittadini

### Organizzazione dell'assistenza diabetologica in Sardegna attraverso le leggi del suo Governo (Tabella 3)

Il Parlamento Italiano il 16 marzo 1987 con la Legge n.115 "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" incaricava le Regioni di sviluppare programmi per far fronte al diabete mellito, malattia considerata di alto interesse sociale. Com'è noto, la legge era stata accolta dalle Regioni solo in parte e con regole interpretative diverse.

In Sardegna, la legge n.115/1987 ha dato seguito a iniziative legislative tardive e parziali. Nel 1987, pur

nella consapevolezza del peso crescente della malattia diabetica a fronte di dati epidemiologici che provenivano da iniziative locali svolte in alcune USL, già si prendeva atto che la patologia diabetica incideva sulla spesa sanitaria per un 5,7%<sup>(2)</sup>. Ciononostante, si è dovuto aspettare il 2006 perché il diabete fosse inserito dal **Consiglio Regionale** della Sardegna nel Piano dei Servizi Sanitari tra le malattie ad alta specificità<sup>(3)</sup>.

Il Piano Sanitario 2006-2008, giunto "a oltre venti anni di distanza dal precedente documento di programmazione sanitaria e a otto anni dall'approvazione del provvedimento di razionalizzazione dei servizi ospedalieri della Regione Sarda", si proponeva di portare a compimento alcuni temi complessi ma improrogabili, sostenuti da alcune idee guida: agire in una logica di sistema, lavorare in rete, personalizzare gli interventi in modo appropriato ed efficace, sviluppare le attività territoriali integrando i servizi socio sanitari in modo da rispondere localmente ai bisogni dei cittadini, infine, avviare un'intensa opera di qualificazione del personale.

La lunga assenza d'indicazioni strategiche e di obiettivi condivisi ha con il tempo portato a una marcata frammentazione degli interventi, a mancanze e a sovrapposizioni nell'offerta dei servizi. Nonostante il notevole incremento del numero di diabetici, la rete d'assistenza delle strutture dedicate a questa patologia non risultava in alcun modo potenziata rispetto al passato, poiché la maggior parte dei servizi esistenti rimanevano all'interno dell'ospedale, rendendo più difficoltosa la fruizione dell'assistenza da parte del territorio<sup>(2)</sup>.

Compagno nel documento programmatico le voci di: integrazione ospedale-territorio, costituzione del team diabetologico con gli specialisti territoriali e i medici di medicina generale, approccio multidisciplinare alla patologia, centralità del paziente nella condivisione del piano d'assistenza.

Si giunge così al 2009, quando è approvata la **D.G.R. 11 febbraio 2009 n. 11/44** che definisce le "Linee di indirizzo sull'organizzazione e il funzionamento della rete integrata per la prevenzione, la diagnosi e la cura del diabete mellito". La rete integrata per il diabete prevede l'accesso diretto alle strutture sanitarie suddivise in Centri Ospedalieri e Unità Operative Distrettuali. Sono queste ultime ad avere il compito di promuovere la Gestione Integrata. Il documento descrive analiticamente lo scenario futuro della patologia, le risorse necessarie per sostenerlo, la necessità di uno strumento di programmazione come il registro regionale di patologia. Purtroppo, la deliberazione non approfondisce l'impatto economico sulla spesa sanitaria regionale, né contiene riferimento alcuno in merito al reperimento delle risorse necessarie alla sua implementazione. Rimane pertanto un documento molto dettagliato ma ignorato dalla Giunta Regionale successiva.

**Tabella 3.** Riepilogo degli atti della Regione Sardegna successivi al Piano Sanitario Regionale 2006-2008

Delibera n. 5/18 del 08.02.2006	"Interventi per la riqualificazione dell'assistenza farmaceutica e il contenimento della spesa".
Modifica Allegato C, parte A	Allegato della D.G.R. n.5/18 del 08.02.2006.
Circolare n. 31243/3 del 07.11.2006	"Assessorato Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, D.G.R. n.44/20 del 25.10.2006".
Allegato Circolare n. 31243/3 del 07.11.2006	"Assessorato Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, D.G.R. n.44/20 del 25.10.2006".
D.G.R. n. 44/20 del 25.10.2006	"Interventi per la riqualificazione dell'assistenza farmaceutica e il contenimento della spesa e successiva "Parziale modifica dell'allegato C, parte A) relativa all'accordo per la distribuzione dei prodotti per diabetici da parte del/e farmacie convenzionate, di cui alla D.G.R. 8 febbraio 2006 n.5/18"
Delibera n. 5/22 del 07.02.2007	"Partecipazione al costo delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e di pronto soccorso non seguite da ricovero: indirizzi applicativi delle disposizioni della Legge 27.12.2006, n.296.6".
Legge regionale 29.05.2007, n. 2	"Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale della regione - Capo VII disposizioni in materia di sanità e di politiche sociali". La Legge pone a bilancio, per il triennio 2007-09, uno specifico finanziamento per l'avvio e il funzionamento della rete integrata dei servizi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione del diabete ed altre patologie; <sup>(4)</sup> .
Deliberazione n. 19/2 del 09.05.2007	"Istituzione della Consulta regionale della diabetologia e malattie metaboliche".
Delibera n. 37 del 25.09.2007	"Interventi per la promozione dell'appropriatezza dei ricoveri ospedalieri - Linee guida per il corretto funzionamento dei posti letto di assistenza ospedaliera a ciclo diurno. Istituzione del modello del Day Service".
Deliberazione n. 44/12 del 31.10.2007	"Aumento del numero massimo di strisce per autocontrollo della glicemia concedibili gratuitamente ai pazienti diabetici in età pediatrica e adolescenziale".
D.G.R. n.17/1 del 20.03.2008	"Accordo integrativo regionale della Medicina Generale"
Provvedimento della Giunta Regionale del 09.07.2009	"Manifesto per i diritti della persona con diabete". Il documento nasce a seguito delle conclusioni del progetto internazionale DOWN (DiabetesAttitudes, Wishes and Needs; 2001) promosso da I.D.F. (International DiabetesFederation). Questo "Manifesto per i diritti della persona con diabete" è stato pensato per tutelare nello specifico i diritti della persona con diabete in conformità ai principi enucleati nella Dichiarazione Universale dei diritti dell'Uomo e nella Carta Europea dei Diritti del Malato. Il Manifesto, anche se è un atto di mera enunciazione d'intenti e principi non cogenti, è una tappa essenziale nella percezione della patologia diabetica da parte della società civile e nel progresso della cultura generale.

**Realizzazione nell'ASL di Oristano di un modello d'assistenza sanitaria al diabete integrato e multiprofessionale, conforme alla legislazione nazionale e regionale**

Il Piano Sanitario Regionale 2006-08 ha individuato, per migliorare la qualità dell'assistenza della regione Sardegna, i seguenti obiettivi generali: l'integrazione ospedale-territorio, la costituzione del team diabetologico con gli specialisti ospedalieri, territoriali e i medici di medicina generale, l'approccio multidisciplinare alla patologia, la centralità del paziente nella condivisione del piano d'assistenza.

L'individuazione di questi obiettivi da un lato e dall'altro la consapevolezza che alcune determinanti di tipo socio economico, quali il basso reddito pro capite e la dispersione sul territorio della popolazione sarda, espongono a un maggior rischio di Diabete, hanno ispirato la realizzazione dei due Piani Sanitari di Prevenzione regionali 2005-2007 e successive proroghe e 2010-2012<sup>(5,6)</sup>.

Tutt'e due i piani si sono posti obiettivi di prevenzione, diagnosi e cura del diabete e delle sue complicanze attraverso:

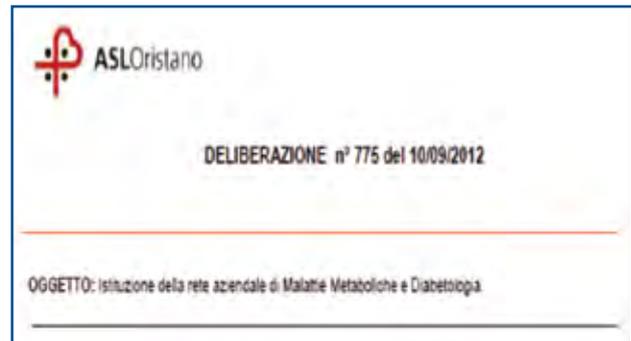
- a) l'individuazione precoce della malattia nella popolazione a rischio
- b) la predisposizione di protocolli per il controllo e la gestione integrata del diabete
- c) la definizione di percorsi sanitari integrati, tali da garantire la continuità assistenziale ospedale-territorio, l'approccio multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza del ricovero, del trattamento ambulatoriale, della gestione del paziente da parte del medico di assistenza primaria o specialistica e, infine, dell'educazione terapeutica dei diabetici
- d) l'implementazione di sistemi informativi capaci di far condividere le informazioni tra la medicina generale e la specialistica ambulatoriale<sup>(5,6)</sup>.

L'Azienda n. 5 di Oristano partecipa, fin dal 2008, attivamente alla realizzazione degli obiettivi di entrambi i piani di prevenzione. La progressiva costruzione del team diabetologico, l'intensa collaborazione con gli altri servizi che s'interfacciano con la patologia diabetica, il determinato impegno organizzativo espresso e riconosciuto dalla Direzione Generale al Centro di Diabetologia ha fatto sì che l'ASL di Oristano diventasse un'azienda pilota per la sperimentazione della gestione integrata (piano 2005-2007) e per lo screening e la prevenzione del diabete (Piano 2010-2012); vedi risultati parziali in tabella 4. La Di-

**Tabella 4.** *Primi risultati dello screening sul diabete sulla popolazione generale con età > a 35 anni in provincia di Oristano (Tuomilehto score).*

punteggio	numerosità	%
< 8	978	17%
8 - 19	4695	81%
> 19	130	2%

rezione Generale dell'ASL di Oristano, nell'ambito della collaborazione con il Servizio Prevenzione della Regione, preso atto dell'accordo integrativo regionale della Medicina Generale (AIR del 2010)<sup>(7)</sup> che prevede una gestione integrata tra medico di medicina generale e diabetologo del paziente diabetico, il 24-10-2010 approva il protocollo operativo diagnostico terapeutico dal titolo "Assistenza integrata alla persona con diabete tipo 2" (Figure 1, 2).



**Figura 1.** *Deliberazione n. 775 del 10.09.2012, ASL di Oristano.*



**Figura 2.** *Documento originale con firme della Deliberazione n. 775 del 10.09.2012, ASL di Oristano.*

Il documento deliberato dall'ASL di Oristano con l'approvazione di un protocollo diagnostico terapeutico sottoscritto tra i medici di medicina generale e i diabetologi aziendali supera le regole dell'accordo integrativo regionale che prevedeva la gestione separata, indipendente dalla diabetologia, della persona affetta da diabete. Questo scritto d'intesa ha come unico obiettivo squisitamente professionale il miglioramento della qualità assistenziale alla persona con diabete, stabilendo così un principio che ha trasceso i contenuti eminentemente economici dell'accordo sindacale. La deliberazione sull'assistenza integrata di Oristano è così recepita e approvata dalla Commissione Regionale per la Prevenzione del Diabete per diventare il modello operativo per tutte le aziende sanitarie della regione.

L'approccio ai problemi di tipo organizzativo dell'U.O.C. di Diabetologia dell'ASL di Oristano che è

risultato consono a quello della propria Direzione Generale, ha reso possibile un dialogo continuo e costruttivo, che nel corso degli anni ha, per esempio, permesso l'utilizzazione dei fondi del Piano Regionale di Prevenzione finalizzandoli all'inserimento di nuove figure professionali. In tale modo, il completamento del gruppo di lavoro del Centro di Diabetologia ha permesso di elevare la qualità dell'offerta specialistica in conformità di quanto auspicato dagli Standard Italiani di Cura del Diabete. Il momento propedeutico è stato la presentazione alla Regione di alcuni progetti di prevenzione del diabete e delle sue complicanze; la loro approvazione ha permesso di utilizzare i fondi del piano per l'inserimento all'interno del team di un podologo, di un psicologo, di un operatore di scienze motorie (Figura 3).

Le "Linee organizzative aziendali 2009" in precedenza descritte e i due recenti documenti di AMD su "Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio" e su "La riorganizzazione in team multiprofessionale di Strutture aziendali di Diabetologia sul territorio"<sup>(8,9)</sup> propongono, come soluzione a un'assistenza ancora troppo parcellizzata, un sistema capace di connettere tutti i punti di attenzione ai diabetici, ovunque loro si trovino e qualunque sia il livello d'intensità di cura di cui hanno bisogno, ponendo l'accento su due aspetti chiave del percorso diagnostico terapeutico: il team e rete. Questi due termini centrali nell'assistenza alle malattie croniche hanno trovato una loro precisa attenzione nella delibera aziendale n. 775 del 10/09/2012 che descrive un modello che coinvolge in modo formale tutti i professionisti che si occupano a vario titolo delle persone con diabete.

La ristrutturazione organizzativa individua il responsabile di rete nel direttore del locale centro di diabetologia e coinvolge i MMG, gli specialisti territoriali, il centro specialistico, l'ospedale, i distretti, tutto il personale dedicato in una logica di team allargato, che si sposta sull'intero territorio di competenza secondo i

bisogni della popolazione, per cercare di rendere più equa e accessibile l'assistenza in tutti i distretti sanitari. Un secondo aspetto innovativo è l'introduzione di una sistematica valutazione dell'efficacia dei processi e degli esiti assistenziali con l'utilizzo dello strumento **Q-score AMD**<sup>(10)</sup>, abbandonando il mero consuntivo annuale delle prestazioni, incubo valutativo di tutti gli operatori sanitari, in particolare degli specialisti ambulatoriali. Queste delibere aziendali aprono la strada alla realizzazione, nel nostro territorio, di quanto AMD propone in termini di riorganizzazione dell'assistenza diabetologica.

Ci sembra utile a questo punto provare ad analizzare le ragioni che hanno reso possibile il raggiungimento di questi risultati. La prima ragione è la forma organizzativa che ha assunto negli ultimi anni l'U.O.C. di diabetologia di Oristano. Il disegno progettuale si è composto in un periodo di 5-6 anni e si è retto sul dialogo, sull'incremento di *competence*, sul suo reinvestimento nella pratica clinica, nell'incremento di partecipazione alle attività gestionali, nel potenziamento della comunicazione interna all'azienda ma estesa a tutti gli attori che sul territorio partecipano al complesso processo d'assistenza che caratterizza il diabete. Si è creata così una fluida e stabile comunicazione tra gli elementi del gruppo di lavoro, una grande quantità di contatti, di flussi e di scambi informativi, di comportamenti comuni a fronte dei bisogni d'assistenza, una buona gestione delle conoscenze. Grazie a questo "clima interno" nel gruppo di lavoro è nata una sufficiente fiducia e trasparenza relazionale che ha permesso l'integrazione di tutti gli operatori nei processi di lavoro e nell'evoluzione dei servizi offerti alle persone con diabete. Anche la forma assunta dalla comunicazione caratterizzata da una trasmissione delle informazioni bidirezionale, non classicamente gerarchica, ha facilitato il cambiamento, l'inserimento delle nuove figure professionali, creando una *personalità collettiva al lavoro* (De Kerkhove, 1996). Questo stile della gestione ha costruito all'interno dell'Azienda una progressiva attenzione alla *causa* del diabete, primariamente al livello dell'Alta Direzione. In tal modo, nel corso degli anni, ogni richiesta fatta per soddisfare un bisogno d'assistenza è stata discussa con attenzione e soddisfatta ogni qual volta essa fosse consona agli obiettivi dell'azienda, in particolare per la realizzazione della "Rete d'assistenza al diabete". Il raggiungimento di questo coordinamento tra i diversi livelli operativi porta alla demolizione di quanto storicamente è stato descritto essere una peculiarità sarda, legata a una discontinuità geografica, socio economico, linguistico, più generalmente culturale, come conseguenza di una grande difficoltà di circolazione interna oltre che di scarse comunicazioni verso l'esterno<sup>(2)</sup>.

Ci sembra, in fine, che questo percorso svolto nella direzione di un bene comune provi a smentire ciò che era affermato da Emilio Lussu e che da sempre ha caratterizzato le esperienze socio, sanitarie economiche sarde. **Poiché la disunione è la prima nostra impronta, noi**

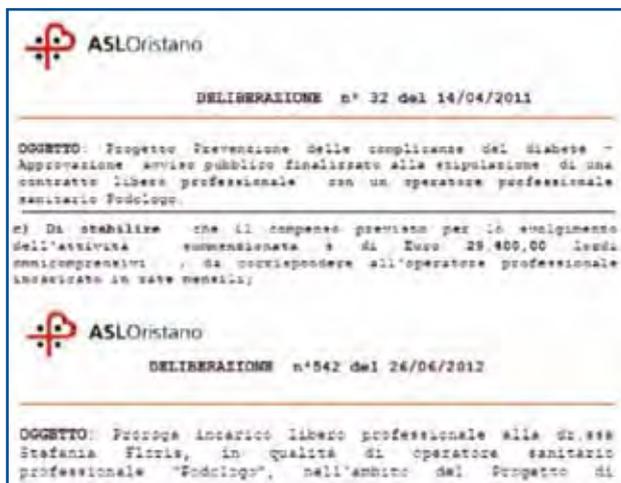


Figura 3. Deliberazione n. 32 del 14.04.2011 e n. 542 del 26.06.2012, ASL di Oristano.

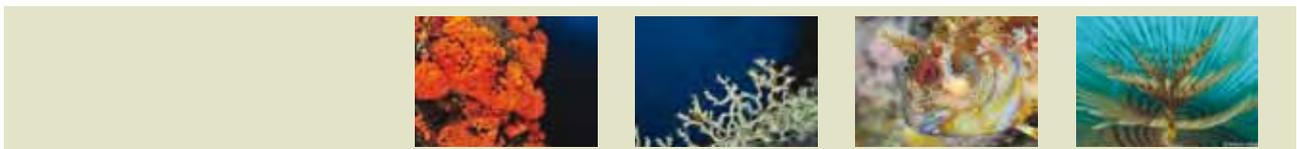
*siamo tutti e i nostri figli lo saranno certamente meno di noi malamente individualisti, con tutti i guai che l'individualismo, questo orgoglio mal piazzato, comporta... questa nostra ostinazione a non voler ammettere la fatale sconfitta collettiva come popolo, ci ha offerto solo la rivincita di un ripiegamento sulla personalità del singolo... l'unità è sempre mancata a noi sardi ... centu concas, centu berrittas e ancora pocus, locos, y mal unidos... noti proverbi ancora correnti." Emilio Lussu, "L'avvenire della Sardegna"<sup>(11)</sup>.*

**Operatori della diabetologia ASL 5 di Oristano:**

Medici: Francesco Mastinu, Marina Cossu, Gianfranco Madau, Maria Franca Mulas, Concetta Clausi, Simonetta Zoccheddu, Monica Obinu, Marilena Atzeni  
Podologa: Stefania Floris  
Psicologa: Carla Porcu  
Operatore scienze motorie: Ilaria Biolchini  
Dietista Elsa Madau  
Infermiere Professionali: Giuseppina Loddo, Giuseppina Grussu, Laura Tronci, Teresa Angius

**BIBLIOGRAFIA**

1. Organizzazione sanitaria nascita del sistema. Capitolo 1 Ed Simone <http://www.simone.it/catalogo/v323.pdf>.
2. Storia della medicina e della sanità pubblica in Sardegna: Giuseppe Doderò Aipsa Edizioni, Cagliari, 1999.
3. Piano Regionale dei Servizi Sanitari. Approvato dal Consiglio regionale nella seduta pomeridiana del 19 gennaio 2007. [http://www.regione.sardegna.it/documenti/9\\_97\\_20070125114532.pdf](http://www.regione.sardegna.it/documenti/9_97_20070125114532.pdf).
4. Guida alla Legislazione Regionale sul Diabete in Italia. A Bruno, M Peruffo Editor. SID Torino 2012.
5. Piano prevenzione 2008-2010 regione Sardegna. [http://www.ccm-network.it/documenti\\_Ccm/Prp/SARDEGNA/Piani\\_Sardegna/Sardegna\\_diabete.pdf](http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/Prp/SARDEGNA/Piani_Sardegna/Sardegna_diabete.pdf).
6. Piano Regionale di Prevenzione 2010 – 2012 Regione Sardegna [http://www.ccm-network.it/documenti\\_Ccm/PNP\\_2010/programmazione/Sardegna/Sardegna\\_quadro-strategico.pdf](http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/PNP_2010/programmazione/Sardegna/Sardegna_quadro-strategico.pdf).
7. AIR 2010 [http://aemmedi.sezioniregionali.it/files/275695960\\_F0SHLn\\_accordo%20regionale%20per%20la%20medicina%20di%20base%20%28ACN%2029.07.2009%29.pdf](http://aemmedi.sezioniregionali.it/files/275695960_F0SHLn_accordo%20regionale%20per%20la%20medicina%20di%20base%20%28ACN%2029.07.2009%29.pdf).
8. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2012/Attivita\\_diabetologia.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Attivita_diabetologia.pdf).
9. Documento per la riorganizzazione in team multiprofessionale di strutture aziendali di diabetologia sul territorio [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2012/Documento\\_diabetologia\\_ambulatoriale\\_e\\_del\\_territorio.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf).
10. 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*;34(2):347-52, 2011.
11. L'avvenire della Sardegna di Emilio Lussu - [www.bellasardegna.it/Cultura/identita\\_dei\\_sardi\\_vista\\_da\\_Lussu.htm](http://www.bellasardegna.it/Cultura/identita_dei_sardi_vista_da_Lussu.htm).



## La buona cucina per il paziente diabetico



G. Marelli

Giuseppe.Marelli@aovimercate.org

U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, Ospedale di Desio (MB)

**Parole chiave:** Buona cucina, Ingredienti sani e genuini, Piani nutrizionali individuali e personalizzati, Diabete mellito

**Key words:** Lovely nutrition, Health food, Individual and personalized nutritional plans, Diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2013;16:188-191

### Riassunto

Il campo dell'alimentazione per la persona con diabete ha rappresentato una realtà popolata di divieti. Per anni al diabetico si è detto "non mangiare questo... non mangiare quello...". Una situazione per molti versi di difficile approccio. Il diabete mellito è una malattia cronica che dura tutta la vita e la rende difficile e pesante, richiedendo attenzione costante e molti sacrifici e sulla quale i professionisti della salute devono ragionare con intelligenza, trovando soluzioni adeguate allo stile di vita migliore possibile.

Oggi non è più corretto né conveniente, in termini di accettabilità, impostare il trattamento nutrizionale del diabetico sulla base dei divieti o di regole troppo rigide. Un intervento basato su una "dieta generica per diabetici" deve essere sostituito con un approccio dietetico più moderno basato su "piani nutrizionali individuali e personalizzati".

Tale strategia è in grado di permettere una visione più globale della terapia nutrizionale, intesa non solo come "prescrizione di una dieta", ma soprattutto basata sulla formulazione di un piano nutrizionale che tenga conto delle scelte corrette senza dimenticare il gusto, la disponibilità e le abitudini di ogni persona con diabete mellito.

L'utilizzo di cibi sani e genuini, accanto alla ricerca del gusto e del piacere di alimentarsi sono sicuramente i mezzi più straordinari che il team diabetologico ha a disposizione per far sì che la persona con diabete segua un corretto e sano regime alimentare sostenibile nel tempo.

### Summary

Nutrition therapy is fundamental for the effective management of diabetes and plays an important role in the care of people with diabetes. In the world of diabetic patient there were in the past a lot of nutrition prohibitions. This situation was very difficult to proceed for the majority of the people with diabetes. Diabetes mellitus is a chronic disease during along the entire life, and people suffering from must pay attention every day to foods. Nevertheless, the healthcare professionals had to reflect with intelligence, especially for life style. Today is not possible to realize an approach based only on privations and on sets of strict rules, but it's necessary design a strategy based on a nutritional tailored plan. It must be considered not only what is possible to eat, but also all the factors that influence an appropriate food choices, achieving an optimal glycaemic control and a good quality of life.

Furthermore, nutritional pleasure is the key to allows to the people with diabetes to maintain in the time a correct and healthy nutritional regimen.

Se pensiamo al significato di "buona cucina" possiamo aspettarci di trovare una serie di definizioni in genere orientate al senso di bontà dei cibi che vengono preparati, ad una serie di ricette gastronomiche, ma anche tradizione e qualità dei cibi. Ovviamente da un punto di vista prettamente scientifico queste definizioni sono alquanto riduttive.

Cercando di andare oltre, a questo punto potremmo cercare di coniugare il concetto di "buona cucina" con una serie di termini che vanno da : sana, nutriente, appetibile, gustosa, giusta nelle quantità, ben bilanciata.

Ecco che a questo punto abbiamo una definizione più completa, con una visione a 360° della vera essenza del concetto di corretta nutrizione, che può ben coniugarsi con la buona cucina.

Una corretta nutrizione è ostacolata dall'offerta alimentare del mondo di oggi che è assai varia e soprattutto abbondante. E questa nutrizione in eccesso è stata sicuramente favorita dal diffondersi dell'utilizzo delle "maxi porzioni" e dai messaggi pubblicitari spesso distorti che possono essere di stimolo ad un consumo non orientato alla buona salute. Prendiamo ad esempio la pubblicità della "Nutella". Dopo un filmato nel quale tutti sorridono e vivono felici compare il messaggio: "la Nutella fa più buona la vita".

Ma questo è, o può essere sempre vero? È un messaggio falso e ingannevole? Forse sì... forse no!

Di certo è che se noi poi parliamo di "buona cucina" ad un paziente diabetico dobbiamo considerare alcuni fattori fondamentali.

La persona con diabete per quanto riguarda l'alimentazione viene da un mondo di divieti. Per anni al diabetico si è detto "non mangiare questo... non mangiare quello... niente dolci, niente gelati".

C'è da chiedersi quanti delle persone con diabete hanno seguito correttamente queste indicazioni.

Il diabete mellito è una malattia cronica che dura tutta la vita, molto esigente, che richiede attenzione e

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

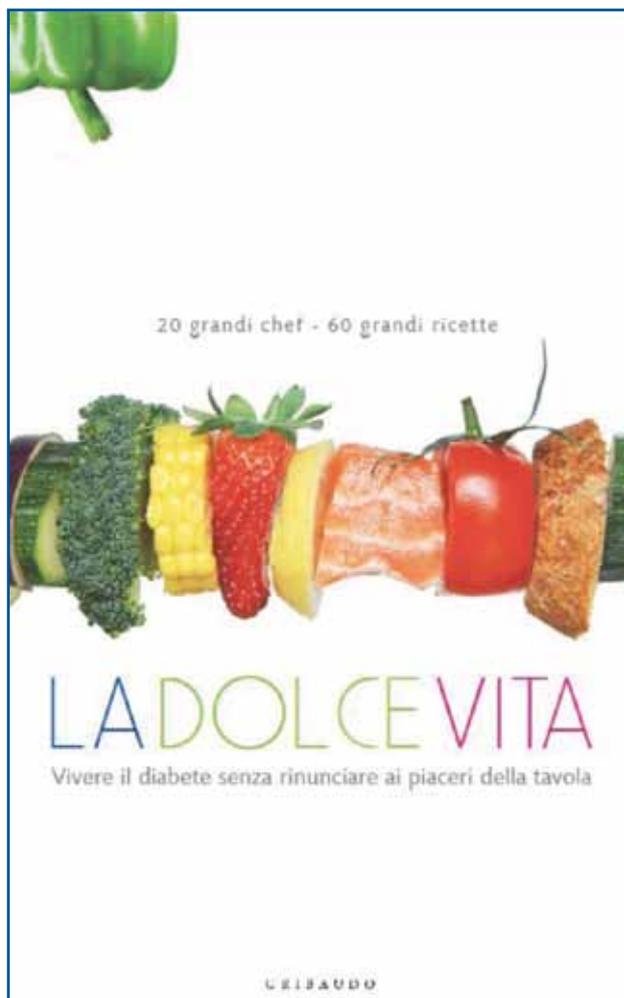


Figura 1. Copertina del volume *La Dolce Vita*, dedicato al mangiar sano e gustoso attraverso 60 ricette create da 20 grandi chef. © Edizioni Grubaud srl. Prima edizione 2008 [7(BX)] 978-88-7906-591-7, Terzo (AL) [http://www.nekker.it/sondaggi/pdf/La\\_DolceVita.pdf](http://www.nekker.it/sondaggi/pdf/La_DolceVita.pdf).

sacrifici, sulla quale i professionisti della salute devono ragionare con intelligenza.

Oggi non è possibile, né conveniente in termini di accettabilità della cosa, impostare il trattamento nutrizionale della malattia diabetica su una serie di divieti o di regole troppo rigide.

D'altra parte per una persona con diabete neanche si può parlare di "completa liberalizzazione alimentare".

Quindi occorre che la persona con diabete venga formata in "ambito nutrizionale".

Si tratta di una formazione finalizzata a insegnare e trasmettere le caratteristiche di una alimentazione corretta e sana, ma nello stesso tempo sostenibile nel tempo.

La formazione alla "buona cucina" non può non passare da una informazione scientifica di base.

La terapia nutrizionale tradizionale del diabete mellito<sup>(1-3)</sup> prevede una alimentazione che per composizione è simile a quella equilibrata consigliata per la po-



Figura 2. Il diabete mellito e lo stile di vita.

polazione generale per mantenere un buono stato di salute, ma devono essere rispettate alcune regole per adattarla alla terapia farmacologica. L'apporto calorico è quello necessario a mantenere e/o raggiungere il peso corporeo desiderabile. Nei pazienti diabetici insulino-dipendenti, in genere normopeso, non vi sono importanti limitazioni caloriche. Nei pazienti con diabete mellito tipo 2, molto spesso in sovrappeso o francamente obesi, occorre attuare una riduzione dell'apporto calorico e un aumento del dispendio energetico attraverso una costante attività fisica.

Per quanto riguarda la ripartizione dei macronutrienti le più recenti indicazioni sia nazionali che internazionali prevedono che il principale apporto nutrizionale deve essere garantito dai carboidrati che devono fornire dal 45 al 60 % dell'apporto calorico totale. La quota dei lipidi non deve superare il 35% dell'apporto calorico totale, con una particolare attenzione ai grassi saturi il cui apporto non deve superare il 7-8%, e le proteine devono essere pari al 10-20% delle calorie totali<sup>(4-6)</sup> (Tabella 1).

Che una corretta alimentazione abbia enormi benefici sulla popolazione generale è stato dimostrato da un numero sempre maggiore di studi che negli ultimi anni hanno documentato l'efficacia della terapia nutrizionale nella cura e nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative, in particolare della malattia diabetica.

Lo studio americano Diabetes Control and Complication Trial (DCTT) ha dimostrato che ai fini del raggiungimento di un compenso glicometabolico accettabile, accanto alla terapia farmacologica ed educativa una corretta alimentazione rappresenta uno strumento essenziale di cui non si può fare a meno<sup>(7,8)</sup>.

Inoltre tutte le più recenti raccomandazioni cliniche per i pazienti con diabete mellito, sia italiane che internazionali, pongono la corretta terapia nutrizionale al primo gradino nella cura del diabete mellito.

Dal punto di vista storico nel corso degli ultimi anni molte cose sono cambiate nella dieta del paziente diabetico. Il riconoscimento che una dieta ipoglicidica non porta a reali benefici per il compenso glicometabolico,

**Tabella 1.** Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico. Da "Standard di cura AMD-SID" 2010, [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli componenti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti < 10% (I, A)	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	> 40 g/di (o 20 g/1000 kcal/die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta a 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	Saturi < 7-8% (I, A) MUFA 10-20% (III, B) PUFA < 10% (III, B) Evitare ac. grassi trans (VI, B) Colesterolo < 200 mg/die (III, B)	Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	< 6 g/die (I, A)		Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolette)

l'inutilità dell'assoluta restrizione degli zuccheri semplici, soprattutto per quanto riguarda i diabetici di tipo 1, l'integrazione all'interno del team diabetologico della figura del dietista, hanno fatto sì che ad un discorso di "dieta generica per diabetici" si sia sostituito un approccio dietetico più moderno basato su "piani nutrizionali individuali e personalizzati".

Tale strategia è in grado di permettere una visione più globale della terapia nutrizionale, che non è solo "prescrivere una dieta", ma è formulare un piano nutrizionale che tenga conto non solo di ciò che si può e non si deve mangiare, ma di tutte quelle situazioni e fattori che influenzano le scelte alimentari di un soggetto con il diabete mellito.

Per molti decenni la dieta del paziente diabetico è stata caratterizzata da una significativa riduzione dell'apporto di carboidrati rispetto alla dieta di un soggetto non diabetico. Negli anni 20 il consumo giornaliero di carboidrati consigliato era il 20% delle calorie totali; negli anni 50 è salito al 40%; fino ad arrivare ai nostri giorni dove il quantitativo raccomandato di carboidrati è compreso tra il 45 e il 60% delle calorie totali, in base alla valutazione nutrizionale ed agli obiettivi terapeutici e alla necessaria interazione con gli altri fabbisogni nutrizionali (Tabella 2).

Oggi nell'approccio tradizionale alla dieta del paziente diabetico una delle caratteristiche specifiche è

**Tabella 2.** Distribuzione percentuale delle calorie giornaliere totali dagli anni venti ad oggi.

Anno	Carboidrati %	Proteine %	Grassi %
1921	20	10	70
1950	40	20	40
1971	45	20	35
1979	50-60	12-20	<35
1986	55-60	0.8/Kg/die	<30
2008	45-60	0.8/Kg/die	<30
2012	45-60	10-20%	< 35

l'introduzione di una quota costante di carboidrati ai pasti. Ciò in relazione al fatto che il paziente diabetico presenta una compromissione della produzione endogena di insulina dal quale ne deriva l'incapacità e/o la difficoltà di adattare la terapia farmacologica all'introito di carboidrati. È vero che parte dei grassi e delle proteine vengono metabolizzate in glucosio ma se introdotti in quantità regolari e non eccessive non comportano un rialzo significativo della glicemia.

È evidente che il paziente diabetico può trarre una serie di vantaggi se è in grado di quantificare la quantità di carboidrati che ingerisce. Questo gli permette di tenere fissa la quota di carboidrati, scambiando i vari tipi di alimenti, oppure di variarla ad ogni pasto regolando di conseguenza anche la terapia farmacologica, opzione questa molto importante per i diabetici di tipo 1 e per quelli di tipo 2 che fanno uso di insulina<sup>(9,10)</sup>.

Informazioni sulle caratteristiche dei carboidrati e la loro quantificazione, delle proteine, dei grassi, delle fibre e di tutti gli altri elementi nutrizionali devono quindi far parte di un percorso di formazione ben preciso e strutturato, che contempli notizie di base e informazioni sulle opzioni alimentari che il paziente diabetico può avere.

Insomma, una "scuola di alimentazione", che lo aiuti a trasferire una serie di informazioni nutrizionali scientifiche nella realtà alimentare di tutti i giorni.

A questo punto manca un ingrediente essenziale. Per convincere la persona con diabete a seguire nel tempo una alimentazione corretta e sana dobbiamo garantirgli il piacere del nutrirsi con cibi sani e genuini.

Un corretto approccio di educazione nutrizionale non deve sottovalutare il legame fondamentale che c'è tra uomo e nutrimento. Il principio del piacere legato non soltanto al semplice consumo, ma al piacere del gusto che a tavola diventa convivialità e partecipazione<sup>(11)</sup>.

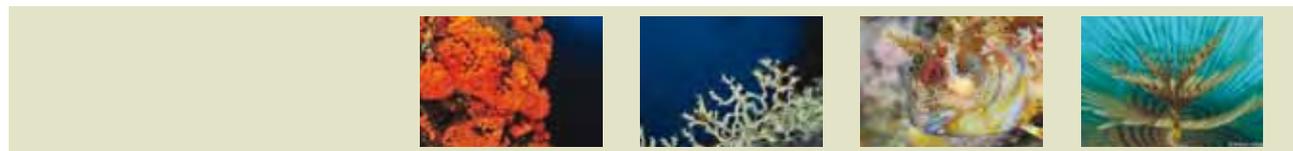
Nella tradizione italiana la cucina è molto importante, non è semplicemente il "nutrirsi", ma il cibo diventa

importante come fatto culturale. Il cibo parla di chi siamo, delle nostre tradizioni, della nostra cultura, di ciò che ci appartiene.

Obiettivo della formazione alimentare della persona con diabete sarà quello quindi di favorire una migrazione culturale, per passare da regole restrittive a comportamenti salutari sostenibili, per arrivare alla “buona cucina”, dove ingredienti sani e nutrienti e un po’ di fantasia possono fare la differenza<sup>(12)</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ADA - Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications” Diabetes Care vol.25 S1- January 2002.
2. ADA - Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications”. Diabetes Care S1- January 2003.
3. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care;31:S61-S78, 2008.
4. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabetic Medicine;1282-1288, 2011.
5. Canadian Diabetic Association. 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada, Can J Diabetes; 32:S1-201, 2008.
6. AMD, Diabete Italia, SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Ed. Infomedica, Torino 2010. Accessibile al: <http://www.infodiabetes.it>.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med; 329: 977-986, 1993.
8. DCCT Research Group: Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. J Am Diet Assoc; 93: 768-772, 1993.
9. Wolever T, Hamad S, Chiasson J-L, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. J Amer Coll Nutr; 18:242-247, 1999.
10. Bergenstal R, Johnson M, Powers M, et al. Ad just to target in type 2 diabetes. Comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. Diabetes Care;31: 1305-1310, 2008.
11. Brillat-Savarin. Fisiologia del gusto. Edizioni Sellerio, Palermo 1998.
12. La Dolce Vita. © Edizioni Gribaudo srl . Prima edizione 2008 [7(BX)] 978-88-7906-591-7, Terzo (AL) [http://www.nekker.it/sondaggi/pdf/La\\_Dolcevita.pdf](http://www.nekker.it/sondaggi/pdf/La_Dolcevita.pdf).



## Un caso di diagnosi tardiva di actinomicosi cervico-facciale in donna diabetica



S. Gentile<sup>1</sup>, G. Guarino<sup>1</sup>, G. Marino<sup>1</sup>, F. Fulciniti<sup>2</sup>

franco.fulciniti@gmail.com

<sup>1</sup> U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

<sup>2</sup> S.S.D. Citopatologia, U.O. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Diagnostica Clinica e di Laboratorio Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

**Parole chiave:** Actinomicosi cervicofacciale, Actinomicosi, Parodontopatia

**Key words:** Cervicofacial actinomycosis, Actinomycosis, Parodontopathy

Il Giornale di AMD, 2013;16:192-195

### Riassunto

L'actinomicosi primaria cervico-facciale è causata da *Actinomyces israelii* o *Sp.* Si presenta abitualmente con tumefazioni dell'area cervico-facciale ed è caratterizzato da tipiche colonie di actinomiceti con la caratteristica forma a grani di zolfo, riconoscibili nei preparati istologici. Un basso indice di sospetto diagnostico e la scarsa capacità di crescita in cultura rendono difficile e tardiva la diagnosi che, per altro, ha necessità di essere confermata istologicamente. L'associazione con malattie debilitanti, diabete e patologie del cavo orale come le parodontopatie ne devono far sorgere il sospetto. Il trattamento antibiotico protratto è solitamente efficace.

### Summary

Primary cutaneous actinomycosis caused by *Actinomyces israelii* or *Sp.* Occurs most commonly in the cervicofacial area. It commonly presents as "lumpy jaw" with draining sinuses which discharge the characteristic "sulfur granules". A low index of suspicion and a low sensitivity in culturing the organism, due to its fastidious nature often delays the diagnosis. Diagnosis must be suspected in people with diabetes and parodontopathy, when nodular lesions appear in the skin of cervicofacial area and the diagnostic suspect has to be confirmed by histology. An excellent therapeutic response to penicillin is reported in the majority of the case.

### Presentazione del caso

Donna di 53 anni, fumatrice con storia di ipoglicemia reattiva, posta nel 2005 in ambiente ospedaliero, dove è stata esclusa l'ipotesi di secrezione ectopica di insulina ed è stata documentata anche allergia a penicillina e salicilati dal 2001. Nella sua storia sono presenti ripetuti episodi di ipoglicemia secondaria all'assunzione di zuccheri semplici che l'hanno condotta spesso al Pronto Soccorso, dove sono stati confermati valori glicemici compresi tra 50 e 35 mg/dl.

Nel 2009 è stata posta diagnosi endoscopica di gastrite ipersecretriva con normali livelli sierici di gastrinemia e negatività per *Helicobacter p.*

Dal 2010 viene diagnosticato diabete mellito tipo 2, trattato con Acarbose 50 mg x 3 e da allora non si sono più manifestati episodi ipoglicemici. Ha sviluppato uno stato depressivo con astenia, abulia, inappetenza.

### Problema attivo

Nel novembre 2011 riferisce dolore e tumefazione sottomentoniera, rapidamente ingrossante fino alla formazione nella stessa area di tumefazione come un mandarino, spontaneamente e spiccatamente dolente, che le rende difficile la masticazione. Esegue ecografia loco-regionale che evidenzia area iperecogena ovoidale recante al suo interno aree ipo-iperecogene come da colliquazione. Intanto presenta febbre intermittente-remittente fino a 38,5°C da una settimana.

Si ricovera in ambiente chirurgico. Pesa Kg 44, è alta cm 153, BMI 18,80 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 68cm e PA 110/70. La funzione cardiaca è buona e le condizioni generali sono discrete con presenza di pallore mucocutaneo diffuso. L'EGG è normale; L'Rx del torace mostra: lieve accentuazione del disegno polmonare ilo-perilare senza apprezzabili segni di lesioni infiltranti attive; diaframma regolare con seni costo-frenici pervi; conservato il rapporto cardio-toracico. Presenta dolenzia diffusa all'addome ma senza tumefazioni, megalia degli organi splancnici o raccolte liquide. Viene messa sotto copertura antibiotica con ceftazidime 1g x2/die e nimesulide; viene programmato intervento di escissione della tumefazione.

I dati di laboratorio evidenziano: leucociti 12.800/mm<sup>3</sup>, globuli rossi 3.150.000/mm<sup>3</sup>, Hbg 10,2 g/dl, MCV 96,3 fL, Htc 33%, Plt 175.000/mm<sup>3</sup> con formula: N 75%, L 14%, M 3%, B 0,5%, E 7,5%; sideremia 34 µg/dl; glicemia 125mg/dl, HbA1c 6,2%, Creatinina 0,8 mg/dl, MAU 25µg/24 ore; test sierologici per HBsAg, HCV negativi.

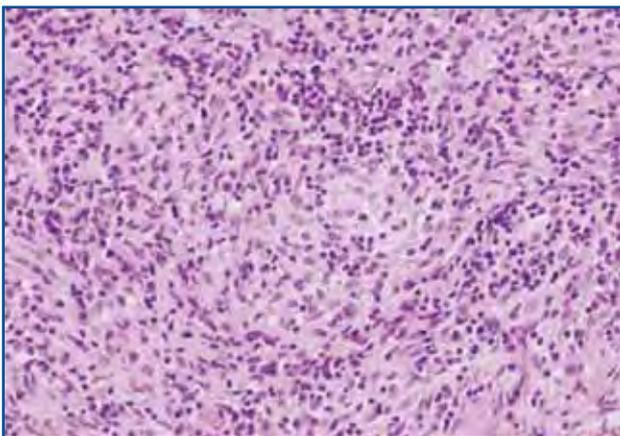
Dopo 4 giorni dal ricovero, dopo risoluzione della febbre la tumefazione viene escisa chirurgicamente e l'esame istologico definisce la formazione asportata come granuloma in parte colliquo ed ascessualizzato come da tesurismi non meglio precisata.

Il decorso postoperatorio è buono, la cicatrizzazione avviene in tempi normali fino a completa guarigione.

### Evoluzione del caso

Dopo 3 mesi viene a controllo in diabetologia: pesa 41kg, PA 110/65, presenta glicemia di 133 mg/dl, HbA1c 6,2%. È astenica, depressa e vorrebbe capire meglio di quale malattia ha sofferto.

Viene richiesta una ulteriore valutazione dei preparati istologici da biopsia escissionale di lesione cutanea della regione sottomentoniera. Il risultato del riesame è: *vengono esaminati cinque preparati istologici recanti il protocollo 6215/12, provenienti da altra struttura ospedaliera, di cui due colorati con Ematossilina Eosina e tre con metodiche di immunoistochimica (S-100, CD 68 e Pan-CK). Il quadro morfologico mostra, in entrambe le sezioni, lembi laminari di tessuto fibro-adiposo e muscolare striato sede di una spiccata infiltrazione flogistica di tipo cronico-granulomatoso, costituita da linfociti, rare plasmacellule mature, e pochi granulociti neutrofili ed eosinofili. Si osservano anche numerosi granulomi sarcooidsimili, non caseificanti (Figura 1). I preparati im-*



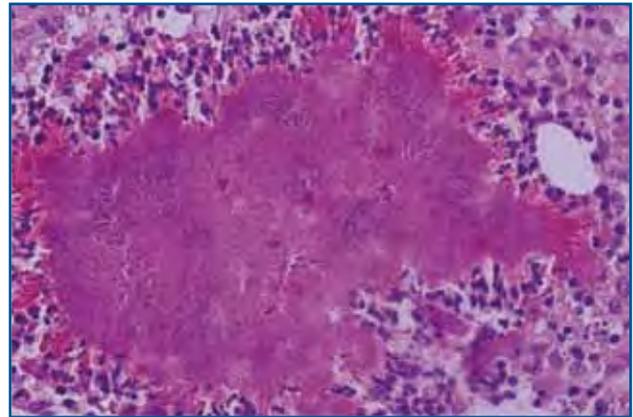
**Figura 1.** Preparato istologico da biopsia scissionale in EE. tessuto fibro-adiposo e muscolare striato sede di una spiccata infiltrazione flogistica di tipo cronico-granulomatoso, costituita da linfociti, rare plasmacellule mature e pochi granulociti neutrofili ed eosinofili.

*muoistochimici mostrano negatività per proteina S-100, pan CK e presenza di pochi istiociti maturi CD 68(Kp-1)+, ma non sono contributivi. Marginalmente ad una delle sezioni esibite, si osserva, invece, una unica colonia di Actinomyces Sp., con la sua tipica morfologia (Figura 2).*

**Conclusioni:** focolaio di Actinomicosi cervico-facciale.

All'esame del cavo orale presentava segni di parodontopatia (Figura 3). L'ortopantomografia delle arcate dentarie mostra la presenza di carie trattate, ricostruzioni a dimora, apicosteite 3+, parodontopatia (Figura 4). Rx del torace, ecografia dell'addome, esami ematochimici non mostravano segni di interessamento d'organo, l'enzimogramma epatico è nella norma.

Sono stati ripetuti ed integrati test sierologici: HBsAg, HCV, HIV negativi; IgG e IgA anti-peptidi gliadina



**Figura 2.** Preparato istologico da biopsia scissionale. I preparati immunoistochimici mostrano negatività per proteina S-100, pan CK e presenza di pochi istiociti maturi CD 68(Kp-1)+, ma non sono contributivi. Marginalmente si osserva una unica colonia di Actinomyces Sp., con la sua tipica morfologia a grani di zolfo.



**Figura 3.** Segni di parodontopatia all'ispezione.



**Figura 4.** Esame ortopantomografico.

e IgA anti-transglutaminasi tissutale negativi, markers per neoplasie solide negativi. Sierodiagnosi per TBC negativa.

La paziente ha intrapreso trattamento della parodontopatia, con eliminazione delle numerose sacche gengivali, ed è stata sottoposta a terapia ciclica (tre cicli mensili con intervallo di 10 giorni) con eritromici-

na etilsuccinato 600 mg×2/die e minomicina cloridrato 100mg/die, terapia marziale e nutrizionale. È stato avviato un approccio psicoterapeutico per la gestione della depressione.

## Diagnosi

Granuloma asessualizzato cervico-facciale da *Actinomyces sp.* verosimilmente mediata da parodontopatia in diabetica tipo 2, in cattive condizioni nutrizionali ed anemia sideropenica.

## Discussione

*L'Actinomyces sp. e Propionobacterium* (più comunemente *A. israelii*) sono microrganismi, anaerobi gram +, spesso presenti come commensali su gengive, tonsille e denti. Tuttavia, molte infezioni sono polimicrobiche, con altri batteri (anaerobi del cavo orale, stafilococchi, streptococchi o Enterobacteriaceae) frequentemente coltivati dalle lesioni. L'actinomicosi si manifesta il più delle volte in soggetti adulti di sesso maschile, specie defedati o immunodepressi. Nella forma cervico-facciale, la via di ingresso più frequente è un dente malato; nella forma toracica, la malattia polmonare è conseguente ad aspirazione di secrezioni orali; nella forma addominale, la malattia risulta presumibilmente da una rottura nella mucosa di un diverticolo, dell'appendice o durante un trauma; nella forma pelvica localizzata, l'actinomicosi è una complicanza di alcuni tipi di spirale. Raramente si verifica la propagazione dalla localizzazione primaria, probabilmente per diffusione ematogena dal primitivo sito di infezione<sup>(1)</sup>.

**Sintomi e segni:** Le lesioni caratteristiche consistono in un'area indurita con ascessi multipli, piccoli e comunicanti, circondati da tessuto di granulazione. Le lesioni tissutali tendono a formare tratti fistolosi che comunicano con la pelle e drenano materiale purulento contenente granuli sulfurei giallastri. Le infezioni si diffondono ai tessuti vicini e, ma soltanto raramente, possono raggiungere il flusso circolatorio. Sono solitamente compresenti anche altri batteri anaerobi<sup>(2)</sup>.

La forma cervico-facciale insorge di solito come un rigonfiamento piccolo, piatto e duro con o senza dolore al di sotto della mucosa orale o della pelle del collo oppure come un rigonfiamento subperiostale della mandibola. Successivamente compaiono aree più morbide che si trasformano in cavità e fistole con secrezioni contenenti i caratteristici grani di zolfo (granuli rotondegianti o sferici, di regola giallastri, con diametro massimo di 1 mm). Possono essere interessati guance, lingua, faringe, ghiandole salivari, ossa del cranio, meningi e cervello, tutti per estensione diretta dell'infezione<sup>(3)</sup>.

Nella forma addominale sono interessati dall'infezione l'intestino (solitamente il cieco e l'appendice) e il peritoneo. Sintomi caratteristici sono dolore, febbre, vomito, diarrea o costipazione ed emaciazione. Compaiono una o più masse addominali con segni di parziale ostruzione intestinale. Le cavità secernenti e le fistole

intestinali possono svilupparsi ed estendersi alla parete addominale esterna.

Nella forma toracica l'interessamento polmonare assomiglia alla TBC: prima che compaiano dolore toracico, febbre e tosse produttiva può aversi anche un'invasione massiva. Può anche verificarsi una perforazione della parete toracica con cavità secernenti croniche.

Nella forma generalizzata, l'infezione si diffonde per via ematogena a cute, corpi vertebrali, cervello, fegato, rene, uretere e (nelle donne) organi pelvici. Ad ognuna di queste localizzazioni può seguire una lunga lista di differenti sintomi di infezione, quali mal di schiena, cefalea, malessere addominale e dolore addominale profondo.

Flow-chart diagnostico-terapeutica del caso	
Anamnesi	Donna diabetica, fumatrice con tumefazione sottomandibolare dolente, allergia a penicillina e salicilato
Esame Obiettivo	Peso Kg 44, altezza cm 153, BMI 18,80 kg/m <sup>2</sup> , CV 68 cm, PA 110/70, FC 80 b/min, tumefazione dolente sottomandibolare, defedamento, pallore
Esami	leucociti 12.800/mm <sup>3</sup> , globuli rossi 3.150.000/mm <sup>3</sup> , Hbg 10,2 g/dl, MCV 96,3 fL, Htc 33%, Plt 175.000/mm <sup>3</sup> con formula: N 75%, L 14%, M 3%, B 0,5%, E 7,5%; sideremia 34 µg/dl; Glicemia 125mg/dl, HbA1c 6,2%, Creatinina 0,8 mg/dl, MAU 25µg/24 ore; test sierologici per HBsAg, HCV negativi Rx torace negativo per lesioni parenchimali e pleuriche, ECG nella norma
Trattamento iniziale	Terapia con ceftazidime per 7 gg ed escissione chirurgica della tumefazione
Diagnosi	granuloma in parte colliquo ed asessualizzato come da tesaurismi non meglio precisata in diabetica tipo 2
Riesame del caso	La biopsia scissionale viene riesaminata e viene riscontrata una colonia di Actinomyces sp. con le tipiche lesioni a grani di zolfo L'ortopantomografia conferma parodontopatia
Diagnosi differenziale	Neoplasie Granulomi da amiloidosi / micobatteriosi Ascesso batterico Actinomicosi tissutale (fegato, polmone, intestino)
Diagnosi definitiva	Granuloma asessualizzato cervico-facciale da Actinomyces sp. mediato da parodontopatia in diabetica tipo 2, in cattive condizioni nutrizionali, anemia sideropenica e stato depressivo
Follow up	Il trattamento antibiotico protratto per 6 mesi sequenziale all'escissione chirurgica della tumefazione, la correzione dell'anemia e dello stato depressivo e la risoluzione della parodontopatia hanno restituito una migliore qualità di vita alla paziente

Soprattutto nelle donne può verificarsi una forma pelvica localizzata. I sintomi comprendono dolenzia vaginale insieme a dolore pelvico o addominale profondo.

**Diagnosi:** La diagnosi è basata sui sintomi, sui risultati della rx e sull'identificazione dell'*Actinomyces* nell'escreato, nel pus o in campioni biotici. Nel pus o nei tessuti il microrganismo si presenta in masse aggraviate di filamenti ramificati e non, ondegianti oppure sotto forma dei caratteristici granuli di zolfo. Questi sono formati da una massa centrale di filamenti batterici aggraviati, di cellule del pus e di detriti con una zona intermedia di filamenti interconnessi, circondati da una zona esterna di filamenti radiali, con forme a clava e rifrangenti, che acquisiscono il colorante eosina nei tessuti, ma sono positivi alla colorazione di Gram.

I noduli di actinomiosi in qualsiasi sede possono simulare le neoplasie maligne. Le lesioni polmonari vanno distinte da quelle della TBC e dalle neoplasie. Molte lesioni addominali si presentano nella regione ileocecale e sono difficili da diagnosticare, a meno che non si esegua una laparotomia o non esistano cavità secernenti sulla parete addominale. La biopsia epatica per aspirazione non è indicata in quanto può provocare una fistola persistente. La presenza di una massa dolorante palpabile suggerisce l'ascesso appendicolare o l'enterite regionale.

**Prognosi e terapia:** La malattia ha una progressione lenta, con una prognosi in relazione diretta con la precocità della diagnosi; la prognosi è favorevole nelle forme cervico-facciali e diviene progressivamente peggiore nelle forme toraciche, addominali e generalizzate, specialmente se è interessato il SNC. Il decorso dipende dalla estensione dell'infezione pelvica e dalla sua durata prima della diagnosi<sup>(4-6)</sup>.

La maggior parte dei pazienti risponde a cicli prolungati di terapia antibiotica anche se lentamente a causa dell'esteso indurimento dei tessuti e della fibrosi relativamente avascolare. Pertanto il trattamento deve essere continuato per almeno 8 settimane e occasionalmente per 1 anno fino a che siano regrediti i segni e i sintomi. Può essere necessaria l'esecuzione di interventi chirurgici estesi e ripetuti. Alcune volte i piccoli ascessi devono essere aspirati, i più grandi drenati o le fistole escisse chirurgicamente. Alte dosi di penicillina G, di solito 12-18 milioni U/die EV, sono in genere somministrate come primo antibiotico e hanno in genere come risultato la guarigione. Successivamente si può sostituire con penicillina orale V (1 g qid) dopo circa 2-6 settimane. Invece della penicillina si può somministrare tetraciclina alle dosi di 500 mg PO q 6 h. In alcuni casi sono state utilizzate con successo anche la minociclina, la clindamicina o l'eritromicina. La terapia va protratta per diverse sett. dopo la guarigione apparente. Lo schema terapeutico deve essere ampliato a coprire gli altri

patogeni coltivati dalle lesioni. Casi aneddotici hanno suggerito che in casi selezionati possa essere efficace la terapia con ossigeno iperbarico.

## Considerazioni conclusive

L'originalità del caso presentato è legata alla mancata identificazione di lesioni diagnostiche sulla biopsia escissionale in prima battuta, mentre invece il riesame più approfondito ha consentito di identificare le lesioni istologiche patognomiche. Altra caratteristica è legata alle scadenti condizioni di salute della paziente, almeno in parte legate allo stato depressivo, alla concomitanza di diabete mellito tipo 2, sebbene in buon controllo metabolico, ed alla presenza di parodontopatia<sup>(7)</sup>. L'associazione di diabete, parodontopatie e scadenti condizioni generali sono spesso condizioni predisponenti all'actinomiosi. Quando poi vi sia associata la presenza di tumefazioni sottocutanee, cervico-facciali la diagnosi deve essere fortemente sospettata<sup>(7)</sup>.

Sebbene in questo caso sia stata fatta correttamente un'escissione chirurgica della tumefazione ed esami istologici con colorazioni immunoistochimiche idonee all'identificazione di reperti tipici per actinomiosi, è stato necessario procedere ad una nuova valutazione diagnostica sulla base del sospetto diagnostico formulato in seconda battuta per formulare una diagnosi esustiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ* 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6099>.
2. Piper MH, Schaberg DR, Ross JM, Shartsis JM, Orzechowski RW. Endoscopic detection and therapy of colonic actinomycosis. *Am J Gastroenterol*;87(8):1040, 1992.
3. Wayne MG, Narang R, Chauhdry A, Steele J. Hepatic actinomycosis mimicking an isolated tumor recurrence. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 70. Published online 2011 July 11. doi: 10.1186/1477-7819-9-70.
4. Jae-Uk Song, Hye Yun Park, Kyeongman Jeon, Sang-Won Um, O Jung Kwon, Won-Jung Koh. Treatment of thoracic actinomycosis: A retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med*. 2010 Apr-Jun; 5(2): 80-85. doi: 10.4103/1817-1737.62470.
5. Rohan Khandelwal, Ila Jain, Sudhanshu Punia, Arshdeep Singh, Siddharth Yadav, Piyush Sharma, Shailendra Singh, P C Mohanty. Primary actinomycosis of the thigh – a rare soft tissue infection with review of literature. *JRSM Short Rep*. 2012 April; 3(4): 24. Published online 2012 April 20. doi: 10.1258/shorts.2012.011137.
6. Yuria Ablanedo-Terrazas, Christopher E. Ormsby, Gustavo Reyes-Terán. Palatal Actinomycosis and Kaposi Sarcoma in an HIV-Infected Subject with Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellular Infection. *Case Report Med*. 2012; 2012: 679728. Published online 2012 March 1. doi: 10.1155/2012/679728.
7. Tortorici S, Burruano F, Buzzanca ML, Difalco P, Daniela C, Emiliano M. Cervico-facial actinomycosis: epidemiological and clinical comments. *Am J Infect Dis*. 2008;3:204-8.

## Due nuovi farmaci per il trattamento del diabete approvati in Europa dall'EMA



A. De Micheli  
Direttore AMD-Comunicazione  
alberto\_demicheli@tin.it

**Parole chiave:** Co-trasportatore del sodio-glucosio, Inibitori del co-trasportatore del sodio-glucosio, Dapagliflozin, Lixisenatide, Incretine, Agonisti del recettore del GLP-1

**Key words:** Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2), SGLT-2-inhibitors, Dapagliflozin, Lixisenatide, Incretins, GLP-1 receptor agonists

Il Giornale di AMD, 2013;16:196-198

Il 12 novembre 2012 EMA ha approvato l'ammissione al commercio del Dapagliflozin, primo farmaco della nuova classe degli inibitori del SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter type 2), mentre il 27 marzo 2013 la Food and Drugs Administration ha approvato l'ammissione al commercio del Canagliflozin, farmaco della stessa classe. Il primo febbraio 2013 EMA ha approvato l'ammissione al commercio della Lixisenatide, un nuovo agonista del recettore del GLP-1.

### Dapagliflozin

Gli inibitori del SGLT-2 hanno un meccanismo d'azione nuovo e peculiare: agiscono bloccando il co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) nel tubulo renale prossimale, dove viene riassorbito il 90% del glucosio filtrato; inducono quindi l'eliminazione di glucosio attraverso l'urina e, di conseguenza, la riduzione della concentrazione di glucosio nel sangue; chimicamente sono glicosidi derivati dal prototipo florizina, noto da tempo<sup>(1)</sup>.

L'utilizzo di questa classe di farmaci trova il suo razionale in alcuni dati sperimentali: nei soggetti diabetici tipo 2 e 1 il trasporto massimo del glucosio è aumentato del 20- 40%; nelle cellule tubulari renali dei diabetici in cultura sono aumentate, rispetto ai non diabetici, l'espressione di SGLT- 2, la sua concentrazione e la sua capacità di trasporto di glucosio (non è chiaro se per difetto intrinseco o adattamento); nel ratto pancreatectomizzato al 90% la resistenza periferica ed epatica all'insulina ed il difetto beta cellulare acquisito sono totalmente ripristinati dalla florizina. Inoltre la glicosuria cronica non è dannosa: la glicosuria renale familiare è una malattia geneticamente determinata assolutamente benigna<sup>(2)</sup>. L'inibizione del riassorbimento del glucosio dai tubuli renali aumenta l'eliminazione del glucosio con l'urina, che a sua volta determina un bilancio calorico negativo, con riduzione del peso corporeo e conseguentemente dell'insulino-resistenza; riduce la glicemia a digiuno e postprandiale e conseguentemente la glucotossicità e la HbA1c,

con possibile preservazione della secrezione insulinica nel tempo<sup>(1)</sup>.

L'efficacia clinica di questa classe di farmaci, in particolare del dapagliflozin, sul compenso glicemico ed il peso corporeo e l'assenza di ipoglicemie sono state dimostrate sia nell'uso isolato sia in associazione a metformina. Dapagliflozin è efficace sia sulla glicemia a digiuno che postprandiale<sup>(3)</sup>.

Dapagliflozin è risultato più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c quando è stato utilizzato sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci antidiabetici: in monoterapia alla dose di 10 mg/die, dapagliflozin ha diminuito i livelli di HbA1c dello 0,66% in più rispetto al placebo dopo 24 settimane. In associazione ad altri farmaci antidiabetici, ha diminuito i livelli di HbA1c dello 0,54-0,68% in più rispetto al placebo dopo 24 settimane<sup>(4)</sup>.

Rispetto alla terapia con una sulfonilurea, dapagliflozin ha dimostrato pari efficacia: entrambi i medicinali hanno determinato una riduzione dei livelli di HbA1c dello 0,52% dopo 52 settimane.

Dapagliflozin è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2.

Come monoterapia Dapagliflozin è indicato quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia e nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza. È indicato inoltre in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti inclusa l'insulina: sono stati eseguiti studi dell'associazione con metformina e sulfoniluree, ma non sono al momento disponibili studi di associazione con inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) o analoghi del GLP-1. Anche se non è probabile una relazione di causalità tra Dapagliflozin e cancro alla vescica, in misura precauzionale, Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati con pioglitazone.

La dose raccomandata è 10 mg di Dapagliflozin una volta al giorno sia come monoterapia sia come terapia di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina.

L'efficacia di Dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno un'insufficienza renale moderata (VFG stimato <60 ml/min), e praticamente assente in pazienti con un'insufficienza renale grave (VFG stimato <30 ml/min). In soggetti con insufficienza renale moderata una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, PTH e ipotensione, rispetto al placebo. Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e non è stato studiato nell'insufficienza renale grave o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin in confronto al placebo ha manifestato reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente riportata è stata l'incremento della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitorio e reversibile. Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume. I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia con dapagliflozin in questa popolazione non è raccomandata.

Gli effetti indesiderati osservati di frequente, come un aumento delle infezioni dell'apparato genitale e, in misura minore, dell'apparato urinario sono legati alla modalità d'azione del medicinale e sono considerati gestibili. Mancano ancora ovviamente studi a lungo termine sul Dapagliflozin e sono ancora ignoti i rapporti fra costi e benefici.

## Lixisenatide

Lixisenatide è un agonista selettivo del recettore del GLP-1. Oltre 2.600 pazienti sono stati trattati con Lixisenatide da solo o in associazione con metformina, una sulfonilurea (con o senza metformina) o un'insulina basale (con o senza metformina o con o senza una sulfonilurea) in 8 ampi studi di fase III controllati con placebo o farmaco attivo. La riduzione di HbA1c è stata significativa con la monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dalla somministrazione al mattino o alla sera<sup>(5)</sup>.

Lixisenatide è indicato per il trattamento di adulti (> 18 anni) con diabete mellito di tipo 2 in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale; è stato studiato in associazione con metformina, sulfonilurea, pioglitazone o una associazione di questi medicinali; non è stato studiato in associazione con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

La somministrazione inizia con 10 µg di Lixisenatide una volta al giorno per 14 giorni, quindi si somministra una dose di mantenimento fissa di 20 µg di Lixisenatide

una volta al giorno, nell'ora che precede il primo pasto della giornata o il pasto serale. Lixisenatide non deve essere somministrato in associazione con un'insulina basale associata ad una sulfonilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia.

Non è richiesta alcuna modifica della dose in base all'età. L'esperienza clinica in pazienti ≥ 75 anni, tuttavia, è limitata.

Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina: 50-80 ml/min) non è richiesta alcuna modifica della dose. L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina: 30-50 ml/min) è limitata e Lixisenatide deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione. Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o malattia renale terminale, per cui l'uso di Lixisenatide in queste popolazioni non è raccomandato.

Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessaria alcuna modifica della dose.

## Aspetti peculiari di Lixisenatide

Lixisenatide, come exenatide, è un agonista del recettore del GLP-1 basato sulla exendina-4, in cui sono stati sostituiti i 7 aminoacidi C terminali con due diversi aminoacidi. Come exendina-4 ed exenatide, è protetta dalla azione del DPP4 per una sostituzione di aminoacidi alla seconda posizione N-terminale. La sua emivita è 3-4 ore, pertanto, dopo una somministrazione al dì, vi sono ampie fluttuazioni della concentrazione. Gli studi clinici hanno tuttavia dimostrato efficacia simile per una o due somministrazioni al dì di 20 µg di lixisenatide.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 a breve durata di azione determinano una attivazione transitoria dello stesso ed agiscono primariamente sulla glicemia postprandiale, attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico, piuttosto che sulla glicemia a digiuno, attraverso l'azione insulinotropica e glucagonostatica<sup>(6)</sup>.

Le riduzioni del glucosio plasmatico a digiuno ottenute con il trattamento con Lixisenatide sono state comprese tra 0,42 mmol/L e 1,19 mmol/L dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane negli studi controllati con placebo. Il trattamento con Lixisenatide produce invece riduzioni del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test comprese tra 4,51 mmol/L e 7,96 mmol/L dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane in tutti gli studi in cui è stato misurato il glucosio post-prandiale; dal 26,2% al 46,8% dei pazienti avevano un valore del glucosio post-prandiale a 2 ore inferiore a 7,8 mmol/L.

Questo effetto sul glucosio post-prandiale è stato confermato in uno studio di 4 settimane di raffronto con liraglutide (agonista del recettore del GLP-1 a lunga emivita) 1,8 mg una volta al giorno. La riduzione dal basale della AUC 0:30-4:30 h del glucosio plasmatico

dopo un pasto test è stata:  $-227,25 \text{ h*mg/dL}$  ( $-12,61 \text{ h*mmol/L}$ ) nel gruppo lixisenatide e  $-72,83 \text{ h*mg/dL}$  ( $-4,04 \text{ h*mmol/L}$ ) nel gruppo liraglutide<sup>(7)</sup>.

Quando somministrato una volta al giorno, lixisenatide migliora il controllo glicemico prevalentemente attraverso gli effetti immediati e prolungati di riduzione delle concentrazioni di glucosio post-prandiale e, in minor grado, a digiuno. L'effetto sulla glicemia post prandiale, sempre presente, prevale sul pasto più vicino alla somministrazione<sup>(8)</sup>.

Le proprietà individuali dei diversi agonisti del recettore del GLP-1 possono pertanto permettere un trattamento incretinico "sartoriale" sui bisogni di ogni paziente ed anche sulla base delle terapie associate.

Lixisenatide può rappresentare un utile miglioramento terapeutico in particolare per i pazienti con veloce svuotamento gastrico ed iperglicemia postprandiale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug *Diabetes Obes Metab.* 11:79-88, 2009.
2. Ferrannini E. Learning from glycosuria. *Diabetes.* 60: 695- 6, 2011.
3. Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid* 7: 21- 8; 2012.
4. Forxiga, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf).
5. Lyxumia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf).
6. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 8: 728-42, 2012.
7. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Jan 31. doi: 10.1111/dom.12076. [Epub ahead of print].
8. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2013; 30: 81-101. Epub 2013 Feb 1.



## Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico – Sinossi

Gruppo di lavoro AMD – SID – SIEDP – OSDI – SIBioC – SIMeL

**Parole chiave:** Autocontrollo della glicemia, Educazione terapeutica strutturata, Periodicità autocontrollo, Glucometri, Accuratezza

**Key words:** Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG), Structured educational programs, SMBG frequency, Glucose meters, Accuracy



Il Giornale di AMD, 2013;16:199-202

### Premessa

Queste raccomandazioni sono il risultato di un consenso intersocietario<sup>1</sup> tra esperti nell'assistenza alla persona con diabete, finalizzato a facilitare le decisioni per la prescrizione dei diabetologi, e l'impiego, da parte dei pazienti e dei team diabetologici, del monitoraggio della glicemia per l'autocontrollo glicemico a domicilio.

Il documento risponde al Manifesto dei Diritti della Persona con Diabete<sup>2</sup> ed ai bisogni in relazione alla fornitura dei presidi ai pazienti diabetici<sup>3</sup> e agli indirizzi di programmazione nazionali per la domiciliazione delle cure (PSN 2010-2012), secondo le indicazioni di valutazione del "Piano nazionale linee guida" (PNLG).

Il diabete è un problema sanitario rilevante la cui dimensione pandemica può portare a conseguenze potenzialmente devastanti per la sostenibilità sanitaria del paese. Vi sono molte evidenze che la gestione ottimale della glicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare possono rallentare l'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari.

Destinatari del documento sono tutti i portatori di interesse<sup>4</sup>, istituzionali, sociali e privati, nel favorire l'impiego di strumenti e di procedure idonei ad ottenere risultati sicuri e a ridurre il potenziale rischio e i costi, personali e sociali, connessi ad un non appropriato autocontrollo glicemico.

Il termine **autocontrollo glicemico (SMBG)** è riferito alla pratica che comprende: misurazione strutturata (monitoraggio) della glicemia capillare, interpretazione

dei risultati e interventi terapeutici coerenti a migliorarli; è un'attività del percorso di educazione terapeutica strutturata (ETS) che le persone con diabete devono effettuare, in collaborazione con il personale sanitario così come definito e riportato negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID ed AMD del 2010, "l'autocontrollo è da intendersi come un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità e con la scelta degli strumenti ritenuti più idonei da parte del diabetologo e/o del medico di medicina generale (MMG) dove sia stato istituito un regime di assistenza integrata; tale prescrizione deve in ogni caso essere preceduta da un addestramento pratico strutturato da parte del personale sanitario ed accompagnata da un sistema di distribuzione capillare assimilabile, per efficienza, a quello dei farmaci".

### Revisione critica delle evidenze EBM

L'autocontrollo glicemico (SMBG) è una componente importante nella gestione della malattia diabetica sia per ottenere un buon controllo metabolico che per ridurre il rischio di ipoglicemie e di complicanze microangiopatiche nel diabete mellito tipo 1 [Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione B].

È pratica clinica ormai radicata nei diabetici tipo 1 e tipo 2 insulino-trattati per permettere di adeguare la dose di insulina sia in base al valore della glicemia che al contenuto di carboidrati del pasto successivo, in rapporto all'attività fisica e per ridurre il rischio di ipoglicemia; nei diabetici tipo 2 per

Sinossi redatta da Annunziata Lapolla, Padova – Coordinatore SID Gruppo intersocietario, Concetta Suraci, Roma – Coordinatore AMD Gruppo intersocietario, Salvatore Caputo, Roma – Referente SID, Alessandro Ozzello, Pinerolo – Referente AMD.

<sup>1</sup> Gruppo di lavoro AMD-SID- SIEDP-OSDI- SIBioC – SIMeL (A. Lapolla – Coordinatore SID; C. Suraci – Coordinatore AMD; F. Chiaromonte e F.M. Gentile – Referenti AMD; E. Torlone e R. Trevisan – Referenti SID; V. Cherubini – Referente SIEDP; M.T. Branca e R. Chiandetti – Referenti OSDI; P. Carraro e A. Mosca – Referenti SIBioC; M. Carta e R. Testa - Referenti SIMeL).

<sup>2</sup> [www.aemmedi.it/pages/iniziativa](http://www.aemmedi.it/pages/iniziativa).

<sup>3</sup> Mozione I-00388 approvata dal Senato della Repubblica il 6-4-2011.

<sup>4</sup> Il Servizio Sanitario Nazionale e Regionale, in particolare le Aziende Sanitarie, le Strutture di Diabetologia, i Servizi di Medicina di Laboratorio, l'Industria dei diagnostici.

permettere l'adozione della terapia più appropriata e personalizzata perché assicura la verifica di efficacia sul target iperglicemia post-prandiale, riconosciuto fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare.

SMBG è una pratica clinica con provati benefici fra i quali: riduzione dei livelli di Emoglobina glicata (HbA1c), identificazione e riduzione delle ipoglicemie, maggiore flessibilità nello stile di vita, rinforzo delle capacità di autogestione.

SMBG deve essere associato ad una educazione precoce (entro il primo anno dalla diagnosi) ed appropriata, che va periodicamente rivalutata per utilizzare le informazioni ottenute al fine di guidare il trattamento del paziente e motivarne la compliance.

#### Raccomandazioni sul SMBG

L'autocontrollo quotidiano è indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati [Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione A e B rispettivamente].

L'autocontrollo glicemico non continuativo è utile per i pazienti con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica solo in presenza di una adeguata azione educativa e di un intervento strutturato ed attivo nelle modifiche della terapia [Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B].

SMBG è una pratica centrale nella gestione quotidiana del diabete. Infatti, la conoscenza del valore di glicemia è importante per monitorare la malattia e per motivare il paziente all'autocura.

SMBG fa parte delle competenze teoriche e pratiche che il paziente deve acquisire durante il processo educativo [Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A]. SMBG deve quindi essere parte integrante di un programma di ETS con una metodologia che permetta al paziente di imparare a usare lo strumento, la tecnica per misurare e la pratica dell'autocontrollo; SMBG deve, inoltre, essere associato a piani di autogestione sviluppati tra personale sanitario qualificato e paziente, per rispondere ai bisogni del paziente stesso [Livello di prova I, Forza della raccomandazione A].

Raccomandazione: si richiede una formazione qualificata del personale per favorire lo sviluppo delle capacità del paziente in partecipazione attiva [Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B].

#### Raccomandazioni sull'uso e la periodicità di SMBG

La frequenza dei controlli glicemici deve essere determinata su base individuale tenendo conto dell'età

del paziente, del tipo di diabete, dello schema di terapia, della reale necessità (anche temporanea come alla diagnosi o in caso scompenso metabolico) di ottenere informazioni sulla glicemia e della capacità di utilizzare i risultati per l'adeguamento della terapia.

L'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico devono essere stabiliti sulla base della terapia del diabete [Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B]. La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti ed intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizante [Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione B].

Sono state individuate cinque classi di pazienti in funzione della terapia e del quadro clinico<sup>5</sup> e nella Appendice 1 sono riassunte le caratteristiche e il timing del SMBG.

#### Il SMBG nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente diabetico

Per la pratica del SMBG il SSN assicura la fornitura gratuita dei presidi<sup>6</sup> e ne prevede la prescrizione nel rispetto del diritto della scelta informata e condivisa dei presidi tra paziente e medico.

Il Sistema Sanitario (la ASL) acquista le "strisce" per la glicemia delle quali contratta il costo unitario e definisce prescrivibilità e modalità di distribuzione; in realtà quello che il SSN acquista non sono strisce, ma informazioni: un insieme organizzato di dati provenienti dai sistemi per il monitoraggio della glicemia. Inoltre vanno considerati i vantaggi in termine di continuità assistenziale nell'ambito della Gestione Integrata e di sicurezza in relazione alla normativa per la certificazione di idoneità alla guida<sup>7</sup>. Pertanto è auspicabile nelle commissioni per l'approvvigionamento il parere "tecnico" del diabetologo, del medico di laboratorio e dei pazienti.

Nell'ambito della strategia di cura del diabete, che seppur cronica non è malattia stabile, per raggiungere un obiettivo a lungo termine il cui esito è incerto, come la prevenzione di complicanze con il controllo della glicemia, è necessario che venga seguito un metodo; il paziente deve essere educato per attuare azioni integrate, preventive e correttive, al fine di raggiungere risultati definiti e condivisi nel Piano di Cura individuale.

**Il diabetologo certifica la diagnosi e autorizza la prestazione assistenziale**, il team diabetologico qualificato si fa carico dell'addestramento-educazione del pa-

<sup>5</sup> Vedi Documento di Consenso pag.11.

<sup>6</sup> D. M. 8/2/1982, legge nazionale 115/87 e successive leggi regionali dal 92 a oggi, DPCM del 23.2.2002\_LEA- Fonte www.ministerosalute.it.

<sup>7</sup> DL n.59 del 30 aprile 2011.

ziente e eroga la prestazione nell'ambito dell'educazione terapeutica e secondo le indicazioni per la gestione del rischio clinico<sup>8</sup>; il diabetologo redige "il piano terapeutico", definendo obiettivi terapeutici le modalità ed il timing del SMBG e "prescrive" il dispositivo più appropriato al profilo, clinico e sociale, del paziente individuandolo tra quelli contenuti nell'apposito Repertorio dei dispositivi per il diabete; il paziente, con la ricetta, si reca da chi ha competenza per distribuire il prodotto (farmacia, distretto, azienda sanitaria, ecc.), effettua il monitoraggio della glicemia e le registrazioni secondo le indicazioni ricevute, adotta le azioni adeguate; il team diabetologico verifica le abilità del paziente e l'efficacia della cura.

Il team diabetologico si fa carico della formazione dei MMG e delle altre figure sanitarie coinvolte nel PDTA per la cura delle persone con diabete sul tema.

## Scelta del glucometro

**Le caratteristiche che devono essere tenute presenti e che possono condizionare la scelta di uno strumento rispetto ad un altro in relazione al tipo di paziente (stile di vita, limitazioni manuali o visive, ecc.) nella cura a domicilio devono garantire**, così come si evince nel Documento di Consenso a cui si rimanda<sup>9</sup>:

- praticità d'uso e adeguatezza alla fenotipizzazione del paziente (Tabella 1)
- **esattezza (bias) e precisione**
- controllo di qualità

In particolare l'evoluzione tecnologica ha ampiamente favorito la semplicità d'uso dei devices e la prevenzione di errori di utilizzo degli stessi. Il team diabetologico che ha in carico il paziente ha gli elementi per operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali ed intellettive del singolo paziente.

- Si raccomanda alle regioni e alle Aziende Sanitarie di garantire la disponibilità di scelta tra modelli diversi di strumenti in relazione alle caratteristiche individuali dei pazienti e un efficace controllo analitico sugli stessi.
- Si raccomanda al diabetologo di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di strumento scelto per quel paziente (modello e nome commerciale; la prescrizione non è genericabile)
- Si raccomanda ai soggetti erogatori/distributori (farmacie private, servizi farmaceutici ASL) di non sostituire lo strumento indicato dallo specialista prescrittore. La sostituzione dello strumento da parte di personale non qualificato per la formazione del paziente all'impiego di altro prodotto, è responsabilità del distributore e può essere fonte di rischio per il paziente stesso.
- Si raccomanda alle ditte proponenti glucometri di esi-

**Tabella 1.** Caratteristiche dei glucometri che condizionano la scelta dello strumento per il singolo paziente.

dimensioni dello strumento tipo di enzima e interferenze tecnologia di misura (elettrochimico, riflettometrico) riferibilità della calibrazione (sangue o plasma) caratteristiche analitiche influenza dell'ematocrito intervallo di lavoro range di temperatura operativa conservazione strisce durata test, volume campione durata delle batterie modalità di calibrazione modalità di inserzione ed espulsione della striscia (impatto ambientale-sicurezza) display: leggibilità possibile determinazione di altri test o parametri calcolati capacità di interagire via bluetooth o wireless con la pompa insulinica capacità di memorizzare i valori glicemici e disponibilità di Software per la gestione sia dell'automonitoraggio che lo scarico di dati in ambulatorio messaggi di errore chiari ed in lingua italiana possibile funzione di suggerimento bolo (per i pazienti in terapia insulinica intensiva) facilità d'uso
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

bire le caratteristiche analitiche (soprattutto imprecisione, inesattezza, percentuale di dati rientranti nei criteri di accuratezza) con cui è stata ottenuta la conformità alla norma ISO 15197/2003.

- Si raccomanda di scegliere unicamente strumenti o metodi plasma-calibrati e di escludere metodi sangue-calibrati.

- Si raccomanda di proporre strumenti che presentino modalità sicure di aggiornamento dei fattori lotto-specifici, con esposizione evidente dei codici sulle confezioni, se pertinenti alla modalità specifica di calibrazione.

- Si raccomanda alle Aziende produttrici di distribuire i materiali di controllo insieme alle strisce e a favorirne l'impiego con adeguate politiche dei prezzi. Il Centro di Diabetologia deve disporre di materiali di controllo da impiegare a conferma delle misure ottenute, secondo specifici protocolli prodotti dalle Società Scientifiche.

- Le Società Scientifiche propongono al Ministero della Salute l'attivazione di un'Agenzia Nazionale super-partes che valuti i dispositivi in modo indipendente esprimendosi anche sul fatto se il dispositivo meriti o meno di rientrare nell'ambito del repertorio del Servizio Sanitario Nazionale.

In mancanza di informazioni precise e complete sulle caratteristiche analitiche di un glucometro, si raccomanda che ogni Servizio di Diabetologia, in collaborazione con il laboratorio di riferimento, definisca un programma di verifica periodica delle prestazioni analitiche e dell'accuratezza rispetto al metodo di riferimento su plasma. La riferibilità di ogni tipo di esemplare può essere ottenuta attraverso il dosaggio periodico di

<sup>8</sup> Sicurezza dei pazienti e gestione del rischio clinico - Manuale per la formazione dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Famiglia. Marzo 2010.

<sup>9</sup> Vedi Documento di Consenso pag. 23.

materiali di controllo interni. Nella gestione dei risultati di tale programma devono essere definiti a priori i limiti di accettabilità e le eventuali azioni correttive.

- Si raccomanda ai team diabetologici di implementare l'impiego di supporti informatici, possibilmente collegabili direttamente allo strumento, per l'elaborazione dei dati ai fini della valutazione clinica, medico-legale e finanziaria.

- Si raccomanda alle Aziende produttrici di mettere a disposizione dei pazienti un "numero verde" adeguato sul piano dell'accessibilità, per segnalare eventuali problemi tecnici.

Il documento è stato elaborato da un Gruppo di lavoro intersocietario, su mandato dei Direttivi nazionali SID ed AMD, composto da: Annunziata Lapolla, Padova – Coordinatore SID; Concetta Suraci, Roma – Coordinatore AMD; Maria Teresa Branca, Lecce – OSDI; Paolo Carraro, Padova – SIBioC; Mariarosa Carta, Vicenza – SIMeL; Valentino Cherubini, Ancona – SIEDP; Rober-

ta Chiandetti, Udine – OSDI; Francesco Chiamonte, Roma - AMD; Francesco Mario Gentile, Bari – AMD; Andrea Mosca, Milano- SIBioC; Roberto Testa, Ancona – SIMeL; Elisabetta Torlone, Perugia – SID; Roberto Trevisan, Bergamo – SID.

Il documento risponde ai diritti dei pazienti espressi nel Manifesto dei Diritti della Persona con Diabete del luglio 2009 ed ai bisogni espressi nella mozione 1-00388 approvata dal Senato della Repubblica il 6/4711 in relazione alla fornitura dei presidi ai pazienti diabetici.

Il documento è stato condiviso con le Associazioni di Volontariato dei pazienti (Diabete Italia) e le Industria dei diagnostici (Assobiomedica).

Si prevede un aggiornamento entro tre anni (gennaio 2016).

### BIBLIOGRAFIA

Vedi pag. 36-43 del Documento di Consenso "Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico".

[http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/).

<http://www.siditalia.it/publicazioni/raccomandazioni.html>.

## Appendice 1

Tabella riassuntiva Raccomandazioni sull'uso e la periodicità di SMBG (secondo il Documento di Consenso).

CLASSE	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 strisce/mese).
	Pazienti in terapia con microinfusore, per le pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e per i soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 strisce/mese)
	Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 strisce/mese)
	Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 strisce/mese per il primo trimestre)
	Pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 strisce/mese)
	È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato	Pazienti in trattamento misto (ipoglicemizanti orali + insulina basale 1 iniezione/die) (suggerite/raccomandate 40 strisce/mese).
	Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 strisce/mese).
	Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100strisce/mese per il primo trimestre)
	È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizanti orali secretagoghi	Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 25-50strisce/ mese)
	Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 50-75 strisce/mese).
	Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 strisce/mese per un periodo limitato 3-6 mesi)
	È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti e/o incretinomimeticici e/o antiperipoglicemici	Automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente (suggerite/raccomandate 25-50 strisce/trimestre).
	È consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
5. Paziente con diabete gestazionale	Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 strisce/mese)
	Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250/mese in relazione alla situazione clinica)

## Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera

G.P. Beltramello<sup>1</sup> (FADOI), V. Manicardi<sup>2</sup> (AMD), F. Mazzuoli<sup>3</sup> (ANMCO), A. Rivellese<sup>4</sup> (SID)

<sup>1</sup> Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI); <sup>2</sup> Unità Internistica Multidisciplinare, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE); <sup>3</sup> Cardiologia Generale 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi Federico II, Napoli

**Parole chiave:** Diabete mellito, Iperglicemia, Rischio cardiovascolare, Prevenzione primaria e secondaria

**Key words:** Diabetes mellitus, Hyperglycaemia, Cardiovascular risk, Patients in discharge, Primary and secondary prevention - recommendations



Il Giornale di AMD, 2013;16:203-211

È con grande piacere e soddisfazione che vi annunciamo la pubblicazione e la messa in rete sul sito di AMD del Documento Trialogue-Plus, risultato di un'intensa collaborazione tra AMD-ANMCO-FADOI e SID, che dopo la positiva esperienza dell'elaborazione del Documento Trialogue, sulla gestione del paziente diabetico/iperglicemico in area medica, ora replica con il progetto Trialogue-Plus.

Il progetto Trialogue-Plus nasce con l'intento di fornire delle linee d'indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica per la gestione del rischio cardiovascolare (CV) del paziente diabetico/iperglicemico alla dimissione da una struttura ospedaliera. L'obiettivo è stato costruire un documento che definisca tempistica, diagnostica, target e strategia terapeutica della gestione del rischio cardio vascolare, sia in prevenzione primaria, sia nel follow up del paziente diabetico o con iperglicemia da stress che ha avuto un evento, coinvolgendo il Diabetologo, il Cardiologo, l'Internista, i MMG e gli Specialisti territoriali.

Ancora una volta non si tratta di nuove Linee Guida, ma di istruzioni per l'uso per i professionisti che si trovano a gestire una persona con diabete alla dimissione da una struttura ospedaliera per acuti.

Buona lettura,

Carlo Giorda  
Valeria Manicardi  
Maria Chantal Ponziani

normoglicemia, anche a parità degli altri fattori di rischio cardiovascolare. La popolazione diabetica che ha avuto un evento cardiovascolare acuto, ha una mortalità cardiovascolare 2-4 volte superiore alle persone non diabetiche e va incontro con maggiore frequenza a complicanze cardiache come lo scompenso cardiaco. Sono numerosi i pazienti ospedalizzati in reparti di medicina, cardiologia o terapia intensiva che, al momento del ricovero, risultano affetti da diabete mellito o presentano livelli glicemici aumentati, non noti in precedenza, che richiedono un approccio terapeutico intensivo in fase acuta, ed un percorso assistenziale di presa in carico post-dimissione. Il progetto Trialogue Plus nasce con l'intento di fornire linee di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica per la gestione del rischio cardiovascolare del paziente diabetico/iperglicemico alla dimissione da una struttura ospedaliera. L'obiettivo è quello di costruire un documento che definisca i percorsi diagnostici e i tempi per la gestione del rischio cardio vascolare, i target per i diversi fattori di rischio cardiovascolare e la strategia terapeutica farmacologica e non farmacologica, sia in prevenzione primaria, sia nel follow-up del paziente diabetico/iperglicemico che ha avuto un evento, coinvolgendo il Diabetologo, il Cardiologo, l'Internista, i MMG e gli Specialisti territoriali.

Essendo un documento di implementazione pratica di Linee Guida e Consensus, le raccomandazioni non sono state classificate in base all'evidenza scientifica e alla loro forza.

### Riassunto

Sia il diabete mellito, che l'iperglicemia sono fattori di rischio indipendenti per eventi cardiovascolari (CV) e per aumentata mortalità generale e cardiovascolare. Il diabete tipo 2 si associa molto spesso a obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, e si accompagna a un incremento fino a 4 volte di incidenza di sindrome coronarica acuta, rispetto alla condizione di

### Summary

Diabetes mellitus and hyperglycaemia are both independent risk factors for cardiovascular (CV) events and increased general and cardiovascular mortality. Type 2 diabetes, which is often associated with obesity, hypertension and dyslipidemia, is accompanied by an up to 4-fold increase in the incidence of acute coronary heart disease compared to normoglycaemia, even

when other cardiovascular risk factors are equal. In the diabetic population, acute cardiovascular events are more likely to have associated cardiac complications, such as heart failure, and cardiovascular mortality is increased by 2-4 fold. Several patients, hospitalized in medical, cardiology and intensive care departments, have undiagnosed diabetes mellitus or elevated glucose levels at the time of admission. These conditions require intensive care in the acute phase and dedicated follow-up at discharge. The Trialogue Plus project was created with the goal of providing good clinical practice guidelines and recommendations for management of cardiovascular risk in patients with diabetes/hyperglycaemia at discharge from hospital. The aim is developing a document that defines timing, diagnostics, targets and therapeutic strategy for the management of cardiovascular risk, both in primary and secondary prevention of patients with diabetes/hyperglycaemia who have experienced an event, involving the Diabetologist, Cardiologist, Internist, GP and area Specialists. This document concerns the implementation of existing guidelines and consensus statements and as such, the recommendations have not been classified on the basis of scientific evidence and strength.

## Partecipanti al Progetto TRIALOGUE PLUS

### AMD

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

**Expert Panel:** Valeria Manicardi (Reggio Emilia), Maria Chantal Ponziani (Novara).

### ANMCO

**Coordinatori:** Francesco Bovenzi (Lucca), Aldo Pietro Maggioni (Firenze), Marino Scherillo (Benevento).

**Expert Panel:** Domenico Gabrielli (Fermo), Francesco Mazzuoli (Firenze).

### FADOI

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

**Expert Panel:** Gian Pietro Beltramello (Bassano del Grappa), Maurizio Nizzoli (Forlì).

### SID

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

**Expert Panel:** Angelo Avogaro (Padova), Angela Rivellesse (Napoli).

## Background

Molti pazienti ricoverati nei reparti di medicina, in cardiologia o in terapia intensiva coronarica sono affetti da diabete o presentano elevati valori di glicemia all'ammissione in ospedale, senza una storia nota di malattia diabetica. Entrambe queste condizioni costituiscono un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari e aumentata mortalità<sup>(1-6)</sup>.

L'elevata prevalenza di obesità (specie centrale), ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e ipertriglice-

ridemia nella popolazione diabetica, spiega perché l'incidenza di eventi coronarici, fatali e non, nei soggetti con diabete da 1,5 a 3-4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età<sup>(7)</sup>. La popolazione diabetica ha inoltre una maggiore incidenza di complicanze in corso di eventi CV acuti come shock cardiogeno, rottura del miocardio, scompenso cardiaco congestizio precoce e reinfarto che causano una mortalità cardiovascolare raddoppiata negli uomini diabetici e quadruplicata nelle donne, rispetto alla popolazione generale<sup>(8-11)</sup>.

## Obiettivo

Costruire un percorso per la gestione del rischio cardiovascolare nel paziente iperglicemico/diabetico al momento della dimissione dall'ospedale.

Il percorso diagnostico-terapeutico si concentra sulla **fase di peri-dimissione, successiva alla fase acuta**, che si dà come assunto sia stata ben affrontata e risolta durante il ricovero ospedaliero<sup>(12-14)</sup>, e sarà rivolto a tre tipologie di pazienti diabetici/iperglicemici ad alto rischio cardiovascolare, come rappresentato nello schema che segue.



## Raccomandazioni Generali

### Raccomandazione 1

Durante la fase di ricovero, il paziente diabetico autosufficiente (o i familiari, nel caso di pazienti non autosufficienti) deve essere addestrato dal team diabetologico all'automonitoraggio glicemico (quando indicato) e alla gestione della terapia per il diabete (insulina e/o ipoglicemizzanti orali e/o iniettivi) prima della dimissione.

### Raccomandazione 2

Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere preso in carico dal team diabetologico durante il ricovero per iniziare il percorso educativo sulla malattia diabetica e la prevenzione cardiovascolare.

### Raccomandazione 3

Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere rifornito del materiale necessario (modulistica per esenzione per patologia e per la corretta richiesta dei presidi) per l'esecuzione della terapia e dell'autocontrollo glicemico domiciliare.

**Raccomandazione 4**

Alla dimissione tutti i soggetti con iperglicemia nota o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento, con data dell'appuntamento in lettera di dimissione.

**Raccomandazione 5**

I pazienti che hanno avuto un evento coronarico andrebbero seguiti all'interno di ambulatori cardio-metabolici, che lavorino fianco a fianco in maniera coordinata e, quando questo non è possibile, dev'essere riportata in lettera di dimissione la data dell'appuntamento della visita cardiologica da eseguirsi entro un mese.

**Percorso assistenziale diabetologico-cardiologico**

**1 – Percorso Assistenziale Diabetologico/Metabolico**

**FATTORI DI RISCHIO (FdR)**

**Raccomandazione 6**

La correzione di tutti i fattori di rischio CV deve essere effettuata in modo sistematico e continuativo in tutta la popolazione diabetica.

**Commento:** tutti i fattori di rischio cardiovascolare devono essere trattati in modo ottimale nella popolazione diabetica mediante modifiche dello stile di vita ed appropriata terapia farmacologica. Questo tipo di approccio ha dimostrato di essere efficace sia in prevenzione primaria, che secondaria degli eventi se attuato simultaneamente e con l'obiettivo di raggiungere i target su tutti i fattori di rischio cardiovascolare<sup>(15)</sup>.

**OBIETTIVI TERAPEUTICI**

**Raccomandazione 7**

In tutti i pazienti diabetici è raccomandato il raggiungimento e mantenimento dei target terapeutici dei fattori di rischio CV, che vanno modulati in base alle caratteristiche cliniche del paziente (Tabella 1).

Tabella 1. Target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare<sup>(16)</sup>.

Fattore di rischio	Parametro	Obiettivo		
Iperglicemia	HbA1c	<= 7%	7-8% - p. con lunga durata DM, con prec eventi CV e/o comorbilità	Fino a 8,5% Anziano fragile
Dislipidemia	LDL-Col	< 100 mg/dl	< 70 in p. con pregressi eventi CV o Fatt. di Rischio multipli	
	Trigliceridi	< 150 mg/dl		
	HDL-Col	> 40 M > 50 F		
Ipertensione	PAS/PAD	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg Nei p. con proteinuria > 1 g	Accettabile fino a 160 mmHg nell'anziano fragile

**Commento:** gli obiettivi del controllo glicemico (Figura 1) e degli altri parametri metabolici non glicemici (Tabella 1) devono essere modulati a seconda dell'età, della speranza di vita, del rischio potenziale di ipoglicemia, della durata di malattia, della presenza di comorbilità e di complicanze cardiovascolari<sup>(16)</sup>.

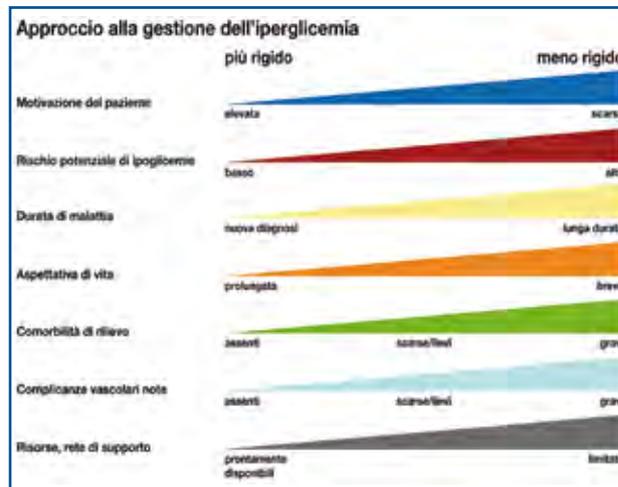


Figura 1. Gestione dell'obiettivo glicemico - Position Statement ADA-EASD 2012<sup>(17)</sup>.

**COME RAGGIUNGERE GLI OBIETTIVI**

**Raccomandazione 8**

Gli obiettivi devono essere raggiunti con un appropriato intervento sullo stile di vita (tabella 2) e quando necessario con un'adeguata terapia farmacologica, da rinforzare ed, eventualmente, modificare durante le visite di follow up<sup>(16)</sup>.

**TERAPIA FARMACOLOGICA**

**Terapia ipoglicemizzante**

**Raccomandazione 9**

Nella fase acuta di malattia la terapia ipoglicemizzante orale va sospesa ed utilizzata solo terapia insulinica. La terapia ipoglicemizzante orale può essere ripresa dopo il superamento della fase acuta di malattia<sup>(16,19)</sup>.

**Tabella 2.** Interventi sullo stile di vita per raggiungere gli obiettivi terapeutici (tratta da rif. 18).

Stile di vita	Obiettivo
Alimentazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei pazienti sovrappeso o obesi, riduzione ponderale di almeno 7-10% da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica</li> <li>• Riduzione dell'apporto di grassi saturi</li> <li>• Riduzione dell'apporto di sale</li> <li>• Incremento nel consumo di:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- frutta, vegetali, legumi, noci,</li> <li>- pesce, carne magra,</li> <li>- derivati del latte a basso contenuto di grassi,</li> <li>- cereali integrali.</li> </ul> </li> <li>• In assenza di controindicazioni, dosi moderate di alcool (20-30 g al giorno) possono essere utilizzate.</li> </ul>
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno 30 minuti di attività fisica moderata</li> <li>• Tutti i giorni (minimo 5 giorni alla settimana)</li> <li>• Obiettivi personalizzati per pazienti con situazioni cliniche che ne limitino l'attività</li> </ul>
Fumo di sigaretta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cessazione completa dell'abitudine al fumo</li> </ul>

**Raccomandazione 10**

Nei pazienti con SCA l'uso della terapia insulinica può essere protratto con efficacia e sicurezza fino a tre mesi dopo la dimissione o comunque per tutto il tempo necessario a raggiungere e stabilizzare un buon compenso glicemico anche nei diabetici di tipo 2<sup>(20)</sup>.

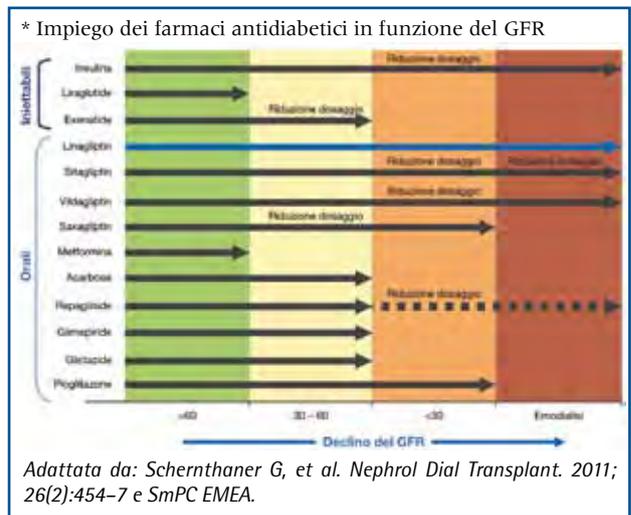
**Raccomandazione 11**

Tra gli ipoglicemizzanti orali, la metformina è il farmaco di prima scelta, salvo controindicazioni. In aggiunta a metformina, tutti i farmaci antidiabetici possono essere utilizzati tenendo conto del fenotipo del paziente (terapia personalizzata) e dei possibili effetti collaterali<sup>(16)</sup>.

**Raccomandazione 12**

Evitare l'uso di secretagoghi a lunga emivita come la glibenclamide, soprattutto nei pazienti anziani, con pregressi eventi CV o altre comorbidità.

**Commento:** tutti i farmaci ipoglicemizzanti possono essere utilizzati per il raggiungimento degli obiettivi glicemici a meno che non sussistano controindicazioni specifiche (per gli ipoglicemizzanti orali e analoghi del GLP1, insufficienza renale\* ed epatica). In caso di esami con mezzo di contrasto, la metformina deve essere sospesa 24 ore prima e ripresa dopo 24-48 ore, previo controllo della creatinina ematica. Il pioglitazone è controindicato nel paziente con Scempenso Cardiaco, qualunque sia la Classe NYHA (I-IV), nel paziente con carcinoma vescicale anamnestico, in fase attiva o con macroematuria e nel paziente a rischio di frattura. Gli inserimenti terapeutici successivi alla metformina devono tener conto del fenotipo del paziente (presenza di sovrappeso/obesità, prevalenza di deficit secretivo, di insulino resistenza o di iperglicemia post-prandiale) e dei possibili effetti favorevoli aggiuntivi di alcune classi di farmaci (minor rischio di



ipoglicemie, riduzione o almeno mantenimento del peso corporeo)(Figura 2)<sup>(16)</sup>. Diversi algoritmi, che tengono conto di numerosi fattori utili alla scelta più appropriata, sono consultabili all'indirizzo: [http://www.aemmedi.it/files/IL\\_giornale\\_AMD/2011/AMD\\_algoritmi.pdf](http://www.aemmedi.it/files/IL_giornale_AMD/2011/AMD_algoritmi.pdf).

Dati recenti indicano che la terapia insulinica con analogo a lunga durata d'azione (glargine) efficace e sicura nel trattamento dell'iperglicemia nei diabetici di tipo 2, anche al di fuori della fase acuta di malattia. Nello studio ORIGIN infatti, i pazienti trattati con glargine non presentavano nè un aumento degli eventi CV, nè un aumento dell'incidenza di neoplasie<sup>(21)</sup>.



**Figura 2.** Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2 secondo l'algoritmo terapeutico proposto dagli Standard Italiani di Cura del Diabete<sup>(16)</sup>.

## TERAPIA IPOLIPIDEMIZZANTE

### Raccomandazione 13

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di LDL-Colesterolo non a target con il solo intervento non farmacologico<sup>(22)</sup>.

### Raccomandazione 14

Nei pazienti con SCA, indipendentemente dai valori di LDL-Colesterolo, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di LDL-Colesterolo.

### Raccomandazione 15

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di LDL-Colesterolo è opportuno associare ezetimibe o niacina.

### Raccomandazione 16

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o niacina, o resine, o statina al minimo dosaggio tollerato + ezetimibe.

### Raccomandazione 17

Nella dislipidemia mista, associare alla statina fibrati (evitare gemfibrozil), o ac. grassi omega 3 (3 g/die), o niacina.

**Commento:** la riduzione degli eventi cardiovascolari nei diversi studi di intervento effettuati con statine è sicuramente convincente ed anche vantaggiosa dal punto di vista costo/beneficio specialmente per i soggetti ad elevato rischio cardiovascolare quali sono i pazienti iperglicemici/diabetici presi in considerazione in questo documento. Durante un evento acuto, le concentrazioni di LDL-colesterolo si possono ridurre di circa il 40-50% rispetto ai valori abituali. Pertanto, il paziente con SCA va trattato da subito con dosi massimali di statina, indipendentemente dai valori di colesterolo-LDL. L'avvio precoce di questa terapia riduce il rischio di ulteriori eventi CV ed il beneficio è evidente già nei primi tre mesi. Nei pazienti con insufficienza renale, lo studio SHARP<sup>(23)</sup> ha mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari con l'associazione statina + ezetimibe, rispetto al placebo, pertanto la nuova nota 13 ([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione\\_\\_allegato\\_a.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione__allegato_a.pdf)) indica tale associazione come terapia di prima scelta in questa situazione. Si ricorda che, sulla base di dati recentissimi (studio HPS2\_TRHIVE), nei quali l'associazione niacina a lungo rilascio + laropiprant non ha mostrato alcun beneficio aggiuntivo rispetto alla sola statina sulla riduzione del rischio cardiovascolare, con un aumento, invece, degli effetti collaterali, tale associazione è stata ritirata dal commercio. La niacina da sola rimane in commercio e, per essa, rimangono valide le indicazioni precedenti, sebbene, come per i fibra-

ti, i dati sperimentali non siano univoci e forti come per il trattamento con statine.

## TERAPIA ANTIPERTENSIVA

### Raccomandazione 18

Tutte le classi di farmaci antipertensivi possono essere utilizzate purchè si raggiunga il controllo ottimale della PA Sisto-Diastolica.

### Raccomandazione 19

È raccomandato l'inserimento in terapia di un ACE-inibitore o, se non tollerato, di un Sartano (ARB), particolarmente in presenza di nefropatia diabetica.

### Raccomandazione 20

Nella maggior parte dei casi per raggiungere i target pressori, è necessario utilizzare 2 o più classi di farmaci in associazione.

## TERAPIA ANTIAGGREGANTE

### Raccomandazione 21

Nel paziente diabetico con pregressi eventi CV è raccomandata la terapia cronica con basse dosi di ASA (75-162 mg/die); in caso di controindicazioni o allergia all'ASA è consigliato l'uso di clopidogrel. In caso di ipersensibilità a clopidogrel si raccomanda l'uso di ticlopidina (2 cp/die).

### Raccomandazione 22

Dopo angioplastica coronarica con Stenting è raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + ADP receptor blocker (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) per 12 mesi in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta<sup>(12)</sup>, con rivalutazione periodica degli effetti collaterali (anemia – emorragie). Nelle procedure in elezione, in caso di Stent metallico per un periodo di almeno 1 mese, in caso di Stent medicato per 9-12 mesi<sup>(12,13)</sup>.

### Raccomandazione 23

Nei pazienti con infarto miocardico acuto NON trattati con stenting è suggerita terapia con doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel o ticagrelor) per un mese se ST sovraslivellato<sup>(12)</sup> e per un anno se ST non sovraslivellato<sup>(13)</sup>. Nei pazienti con infarto miocardico con ST sovraslivellato, rivascolarizzati con fibrinolitici, è raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel o ticagrelor fino a 12 mesi<sup>(12)</sup>.

### Raccomandazione 24

Dopo angioplastica delle arterie periferiche è raccomandata la doppia antiaggregazione per un periodo di 1-3 mesi.

### Raccomandazione 25

Il rischio emorragico da ASA è legato al dosaggio e si incrementa per dosaggi >100 mg/die.

**Raccomandazione 26**

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) riducono l'effetto cardioprotettivo dell'ASA e l'efficacia della terapia ipotensiva.

**ALTRA TERAPIA MEDICA**

**Raccomandazione 27**

Nei pazienti diabetici con pregresso evento coronarico, la terapia con  $\beta$ -Bloccante, Ace Inibitore o, se non tollerato, Sartano è fortemente raccomandata.

**TEMPISTICA DELLE VISITE DIABETOLOGICHE DI CONTROLLO POST-DIMISSIONE**

**Raccomandazione 28**

Al momento della dimissione, tutti i soggetti con diabete noto o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento, entro un arco di tempo variabile a seconda della terapia ipoglicemizzante in corso (insulina, ipoglicemizzanti orali).

- Nel paziente dimesso con sola TERAPIA INSULINICA o in caso di diabete di nuova diagnosi è raccomandato un controllo diabetologico entro 2 settimane dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con TERAPIA COMBINATA (ANALOGO BASALE DELL'INSULINA + Ipoglicemizzanti orali) è raccomandato un controllo diabetologico entro un mese dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con TERAPIA a base di IPOGLICEMIZZANTI ORALI è raccomandato un controllo diabetologico entro tre mesi dalla dimissione.

**Raccomandazione 29**

Il timing delle visite diabetologiche successive al primo controllo post-dimissione dipenderà dal grado di controllo glicemico, dal tipo di terapia e dal raggiungimento-mantenimento del controllo dei fattori di rischio CV.

**Raccomandazione 30**

Ogni medico che rivaluti il paziente deve verificare lo stile di vita, la compliance ai farmaci ed il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

**Commento:** la sospensione o l'interruzione delle terapie, o l'autoriduzione delle dosi di ASA, Statine,  $\beta$ -Bloccanti aumenta la mortalità a 3 anni e la frequenza dei re-eventi CV<sup>(24-26)</sup>. Se il paziente è consapevole dei rischi che corre, probabilmente manterrà una maggiore aderenza alla terapia.

**2 – Percorso assistenziale cardiologico**

**Raccomandazione 31**

Il paziente con iperglicemia va tipizzato in base alla storia clinica cardiovascolare.

**A – PAZIENTI SENZA PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI**

Nei pazienti diabetici/iperglicemici senza pregressi eventi CV ed asintomatici la prevalenza di arteriopatia coronarica o di altro distretto maggiore rispetto a quella dei controlli di pari età, coinvolge soprattutto i vasi distali con circolo collaterale meno efficiente e, quando compare un evento acuto, questo è gravato da una prognosi peggiore.

**Raccomandazione 32**

Nel diabetico, può essere presente Cardiopatia Ischemica in forma silente con possibile ritardo nella diagnosi di coronaropatia. Per questo, è importante tener conto anche dei segni atipici di angina (equivalenti ischemici) come la dispnea, e il facile affaticamento.

**Commento:** per motivi di costo/beneficio non è possibile sottoporre a screening per arteriopatia sistemica e/o cardiopatia ischemica silente tutti i diabetici che non hanno mai avuto un evento. È necessario selezionare i pazienti ad alto rischio, con una ragionevole aspettativa di vita.

Per identificare i pazienti ad alto rischio di Cardiopatia ischemica silente si può fare riferimento alla presenza delle condizioni cliniche evidenziate nella tabella 3.

Per il calcolo del rischio è stato scelto lo UKPDS Risk score perché oltre ai Fattori di Rischio classici, tiene in

<p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS)</b>                  &gt;20% a 10 aa + almeno uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placche ateromasiche determinanti stenosi <math>\geq 20\%</math> del lume vasale in qualsiasi distretto</li> <li>- GFR <math>&lt; 30</math> ml/min per 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Neuropatia autonómica cardiaca</li> <li>- Disfunzione erettile</li> <li>- Familiarità di I-grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (&lt;55 aa maschi; &lt;65 aa femmine)</li> </ul>	<p><b>Macroangiopatia non coronarica e non sintomatica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia Periferica con ABI <math>&lt; 0.9</math></li> <li>• Stenosi Carotidea asintomatica <math>&gt; 50\%</math></li> <li>• Aneurisma Aortico</li> </ul>
<p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS)</b>                  &gt;20% a 10 aa + almeno due dei seguenti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR <math>&lt; 60</math> ml/min per 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Micro- o macroalbuminuria</li> <li>- Retinopatia laser-trattata/proliferante</li> </ul>	<p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS) &gt;30% a 10 aa</b></p>

Tabella 3. Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente (mod. da 18).

considerazione anche la durata del diabete e il grado di controllo glicemico (HbA1c).

Il calcolo del rischio è effettuabile accedendo al sito [www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php) (Figura 3).

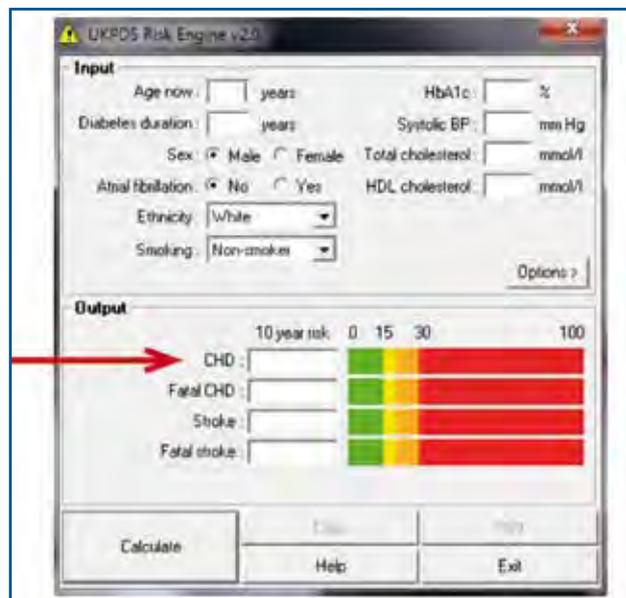


Figura 3. UKPDS Engine.

**Raccomandazione 33**

I pazienti iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in tab. 3 vanno avviati ad una diagnostica specifica per la ricerca di CORONAROPATIA SILENTE (secondo il documento di Consenso “Screening e terapia della Cardiopatia ischemica nel paziente diabetico” (Figura 4)<sup>(18)</sup>.

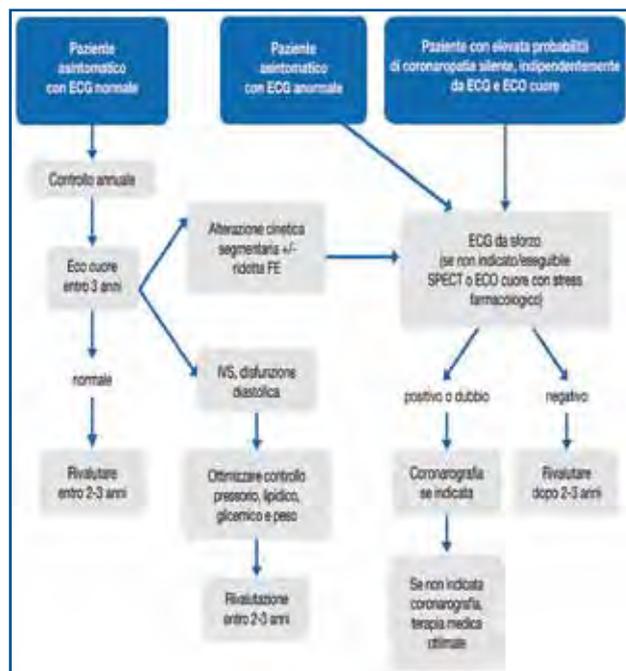


Figura 5. Percorso diagnostico-strumentale suggerito per la ricerca di coronaropatia silente nel paziente diabetico (mod. da 18).

**Raccomandazione 34**

I pazienti iperglicemici che hanno avuto precedenti eventi aterotrombotici NON CORONARICI o sono stati sottoposti a rivascolarizzazione NON CORONARICA vanno COMUNQUE avviati ad una diagnostica specifica per la ricerca di CORONAROPATIA SILENTE.

**Raccomandazione 35**

I test di secondo livello per la ricerca di CI silente devono essere test funzionali capaci di documentare la presenza di ischemia inducibile, quali ECG da sforzo o SPECT o Eco cuore con stress farmacologico.

**Raccomandazione 36**

È obbligatorio che il test da sforzo sia massimale, con un adeguato periodo di recupero, con una valutazione poliparametrica dello stesso, valutando l’andamento della frequenza cardiaca, dei valori di pressione arteriosa, la capacità funzionale raggiunta e la morfologia complessiva dell’ECG.

**Raccomandazione 37**

Nei pazienti che risultino a rischio elevato di mortalità cardiaca (>3% per anno, tabella 4) sulla base dei test di ischemia inducibile, è indicato effettuare la coronarografia. Per gli altri, a rischio intermedio-basso, l’indicazione è dubbia e va valutata caso per caso.

Tabella 4. Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici (mod. da 18).

Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)
1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%.
2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke ≤11).
3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%).
4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.
5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.
6. Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina (≤10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m.
9. Evidenza di ischemia estesa all’eco-stress.

**PERCORSO PER LA PATOLOGIA ARTERIO-SCLEROTICA EXTRACARDIACA**

**Raccomandazione 38**

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici bisogna eseguire la determinazione dell’indice di Winsor già all’esordio di malattia diabetica. Se normale, va ripetuta ogni 3-5 anni; se l’indice è alterato (<0,9) va eseguito un ecodoppler degli arti inferiori e dei tronchi sovra-aortici e poi a distanza variabile a seconda del risultato dell’esame.

### Raccomandazione 39

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in tab. 3 è opportuno eseguire un ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici e degli arti inferiori già all'esordio di malattia diabetica e poi ogni 1-3 anni a seconda del risultato dell'esame.

## B - PAZIENTI CON EVENTI CV PREGRESSI

### Raccomandazione 40

Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile, un accurato controllo dei FdR (Tabelle 1 e 2) ed una terapia medica massimale sono efficaci almeno quanto le procedure di rivascularizzazione, sia in termini di mortalità che di nuovi eventi CV<sup>(27,28)</sup>, salvo per i pazienti con malattia coronarica estesa e FE <35%<sup>(29)</sup>.

### Raccomandazione 41

In caso di malattia del tronco comune o stenosi trivasali critiche è preferibile eseguire By pass aorto-coronarico (CABG), rispetto alla PTCA<sup>(30)</sup>.

## C - PAZIENTI CON SCA O ALTRO EVENTO CV RECENTE

I pazienti iperglicemici/diabetici con SCA o altro evento CV recente sono a rischio CV molto elevato per recidiva e/o mortalità nelle prime settimane/mesi dopo l'evento. La terapia ipotensiva, ipolipemizzante ed antiaggregante deve essere condotta in modo rigoroso, aggressivo e continuativo secondo quanto enunciato nelle raccomandazioni precedenti.

### Raccomandazione 42

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA o altro evento CV recente deve essere rivalutato dal Cardiologo entro 1 mese dalla dimissione, per verificare lo stile di vita, l'adeguatezza della terapia e la compliance.

### Raccomandazione 43

il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA trattata con PTCA e stenting, o che stato rivascularizzato con CABG, deve eseguire una valutazione cardiologica entro 6 mesi con test funzionale di ischemia inducibile. Gli step successivi dei controlli cardiologici vengono definiti in base alla stratificazione del rischio.

### Raccomandazione 44

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA e non è stato rivascularizzato, deve essere rivalutato dal cardiologo dopo 1 mese e in base alla situazione clinica deve essere stabilito il timing dei controlli successivi.

**Commento:** il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA dovrebbe essere rivalutato periodicamente in modo coordinato con il Diabetologo, e ad ogni visita di controllo è indispensabile verificare lo stile di

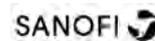
vita, la compliance alla terapia e il raggiungimento dei target dei fattori di rischio CV.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*; 78:1471-1478, 2003.
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*; 111:3078-3086, 2005.
3. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*; 117:1018-1027, 2008.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*; 355:773-778, 2000.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:978-982, 2002.
6. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*; 355:1903-1911, 2006.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*; 59:8-13, 1979.
8. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*; 332:73-78, 2006.
9. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*; 165:430-435, 2005.
10. Boden EW, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*; 356:1503-1516, 2007.
11. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specific Med*; 5:27-37, 2002.
12. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*; 33:2569-2619, 2012.
13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 32:2999-3054, 2011.
14. Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R. Dialogo: La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. *Acta Diabetol*; NS1:NS3-NS12, 2012.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 348:383-93, 2003.
16. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID 2009-2010. <http://www.siditalia.it/linee-guida.html>.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Asso-

- ciation (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*; 35:1364-1379, 2012.
18. Rivellesse AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21:757-764, 2011.
  19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glyce-mic control. *Diabetes Care*; 32:1119-1131, 2009.
  20. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*; 26:57-65, 1995.
  21. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and car-diovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*; 367:319-328, 2012.
  22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Ke-arney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of choles-terol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371:117-125, 2008.
  23. Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-control trial. *Lancet*, 377:2181-92, 2011.
  24. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*; 28:595-599, 2005.
  25. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza tera-peutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol*; 11(5 Suppl. 3):1245-1275, 2010.
  26. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medica-tion therapy discontinuation on mortality in myocardial infarction. *Arch Intern Med*; 166:1842-1847, 2006.
  27. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al.; Bypass An-gioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Reva-scularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*; 120:2529-2540, 2009.
  28. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*; 360:2503-2515, 2009.
  29. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, et al.; BARI 2D Study Group. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the by-pass angioplasty revascularization investigation 2 diabe-tes (BARI 2D) trial. *Circulation*; 126:2115-2124, 2012.
  30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coro-nary intervention for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet*; 373:1190-1197, 2009.

Il progetto Trialogue Plus è stato realizzato  
con il contributo incondizionato di





- PIEMONTE**  
 F. Travaglio, E. Massarelli - Biella  
 G. Bargero - Casale Monferrato  
 C. B. Giorda, L. Minzetti, E. Natta - Cirié  
 A. Chiambretti, R. Fomenga, F. Capand - Chivasso  
 G. Magro - Cuneo  
 M. Comoglio, G. Miceli - Mercoledì  
 A. Ozzello - Pinerolo  
 A. Nuzzi, E. Fratocchi - Alba-Brà
- LOMBARDIA**  
 N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino  
 G. Manelli - Desio  
 L. Sciangula, E. Barfi - Mariana Comense  
 G. Testori, P. A. Rampini - Milano  
 G. Martini - Milano
- VENETO**  
 G. P. Buttramello, A. Pürta - Bassano del Grappa  
 D. Fedeli, G. Sartore - Padova  
 F. Mollo - Rovigo  
 R. Mingardi, F. Trevisan - Vicenza
- FRILUI VENEZIA GIULIA**  
 M. A. Pellegrini - Udine
- LIGURIA**  
 A. Corsi A. Agliardi - Genova  
 L. Corsi - Chiavari  
 G. Yvisani, A. Durante, V. Albanese - Genova
- EMILIA ROMAGNA**  
 A. Storza, G. Corona - Bologna  
 V. Maricand, M. Micheli - Montecchio Emilia  
 D. Zavanoni, U. De Joannon - Piacenza
- TOSCANA**  
 M. Rossi, F. Quadri - Grosseto  
 R. Miceli - Pisa  
 A. Arcangeli, A. Segni, M. Biagini - Prato  
 F. Baccetti - Massa Carrara
- MARCHE**  
 P. Fogliani, E. Tortato - Fermo  
 G. Yespasiano - San Benedetto del Tronto
- LAZIO**  
 F. Chiaromonte - Roma  
 S. Leotta, C. Suroli, L. Fontana - Roma  
 C. Cocchi, A. Sabbatini - Palestrina  
 L. Monducci - Roma  
 R. Butzoni, M. Rovelli - Roma
- ABRUZZO**  
 P. Di Bernardino, P. Romagnoli - Atri  
 J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro  
 R. Iannaroli, A. E. Giuliani - L'Aquila  
 M. Pupilo, L. Patena - Lanciano  
 V. Piccoli - Avezzano
- MOLISE**  
 A. Aiello - Campobasso
- CAMPANIA**  
 G. Corigliano G. De Fazio - Napoli  
 S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli  
 S. Turco, B. Capaldo, E. Massimo - Napoli  
 G. Clemente P. Calatola - Salerno  
 V. Armentano, M. Piscopo - Napoli  
 A. Del Buono V. Stannone - Caselle (CE)  
 L. Improbà - Napoli
- PUGLIA**  
 M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia  
 S. De Costro - S. Giovanni Rotondo  
 S. Albano, M. Sciaratta - Taranto
- CALABRIA**  
 G. Perrone - Reggio Calabria  
 G. Piccoli - Soverato  
 G. Armentano, S. Filippi - Rossano Calabria
- SICILIA**  
 M. Di Mauro - Catania  
 D. Cucinotta, L. Girolanni - Messina  
 P. Pala, T. Mancuso - Messina  
 C. De Francesco - Catania
- SARDEGNA**  
 M. Sogini, M. B. Carbone, M. Pili - Cagliari  
 A. Corda - Iglesias  
 A. Gigante, A. Cau - Nuoro

Newsletter n. 19 aprile 2013

Carissimi tutti,

nell'attesa di incontrarci a Roma al Congresso Nazionale di maggio, vi proponiamo il consueto aggiornamento sugli studi di AMD.

**STUDIO BETA DECLINE**

*(predittori della disfunzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2)*

Vi anticipiamo alcuni dati dell'analisi preliminare dello studio. L'abstract in questione verrà presentato al Convegno Nazionale.

Il grado di disfunzione beta-cellulare è stato valutato con il rapporto proinsulina/insulina (PI/I) e con l'indice HOMA-B, il grado di insulino-resistenza con il modello HOMAIR; sono stati inoltre dosati i comuni parametri laboratorio ed i livelli di NEFA, hsPCR e IL-6.

Al baseline, il rapporto PI/I mostrava una relazione lineare inversa con sesso maschile, BMI, livelli di colesterolo Totale, LDL-C, HDL-C e hsPCR, ed un'associazione diretta con i valori di HbA1c, FBG e trigliceridi (P trend<0.05 tutti); mentre non vi erano differenze significative nei livelli di IL-6 e NEFA, così come nei livelli di pressione arteriosa. Sia l'indice HOMA-B che l'HOMA IR si riducevano progressivamente all'aumentare del rapporto PI/I (P<0.0001, entrambi). L'uso di segretagoghi (SU e Glinidi) era significativamente maggiore nel quartile più alto di PI/I (P<0.0001), mentre non vi erano differenze nella distribuzione degli altri ipoglicemizzanti orali, anti-ipertensivi o ipolipemizzanti in base al grado di secrezione insulinica. All'analisi multivariata, il rischio di avere un valore di PI/I nel quartile più alto era dell'80% maggiore negli uomini (OR=1.8; IC95% 1.1-2.9) e 4 volte maggiore in chi usava farmaci segretagoghi (OR=4.2; IC95% 2.6-6.9). In conclusione, la disfunzione beta cellulare, valutata in base al rapporto PI/I, è già presente nei pazienti di tipo 2.

Il sesso maschile e l'uso di farmaci segretagoghi sono associati in modo indipendente al deficit beta cellulare.

**STUDIO HYPOS-1**

*(fattori correlati agli episodi di ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2)*

L'arruolamento si è concluso con successo in data 6/03/2013. I numeri dello studio sono riassunti di seguito.

<b>TOTALE CENTRI PARTECIPANTI</b>	<b>19</b>
<b>CENTRI APPROVATI DAL CE E ATTIVATI</b>	<b>18</b>
<b>TOTALE PAZIENTI ARRUOLATI</b>	<b>2230</b>

Figura 1. Situazione generale.

PAZIENTI DM1	206
PAZIENTI DM2 IN IPO ORALI	1216
PAZIENTI DM2 IN IPO ORALI + INSULINA	303
PAZIENTI DM2 IN INSULINA	303
PAZIENTI DM2 IN DIETA	202

Figura 2. Casistica raccolta.

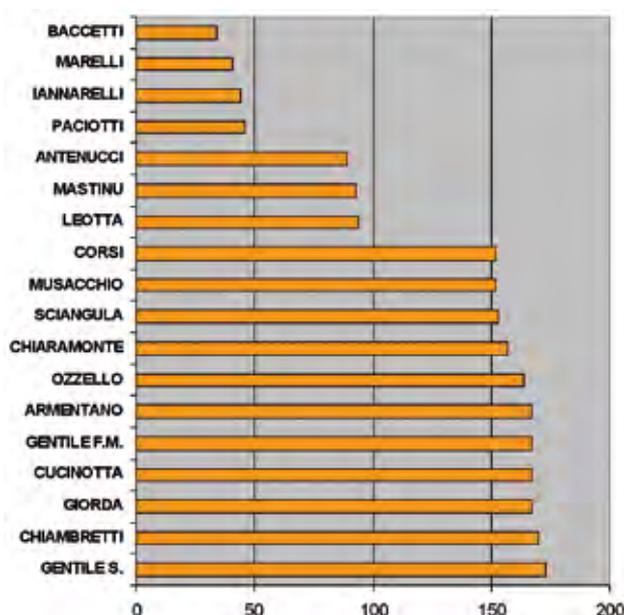


Figura 3. Contributo dato da ogni singolo Servizio.

Nel ringraziare ciascuno di voi per il contributo dato, vi ricordiamo che i contratti per i Data Manager, con le relative istruzioni, sono disponibili in segreteria AMD (fondamd@aemmedi.it).

Nelle settimane successive alla chiusura dell'arruolamento, sarete contattati dal Consorzio Mario Negri Sud per eventuali

correzioni da apportare alle schede raccolte, rendetevi perciò disponibili in tempi brevi alla loro risoluzione.

**STUDIO SUBITO DE**

*(prevalenza e gravità della disfunzione erettile, dell'ipogonadismo e della loro associazione con i fattori di rischio cardiovascolare e con la depressione in diabetici tipo 2 di nuova diagnosi)*

Proseguono le visite a 18 mesi che termineranno, per i Servizi attivatosi per ultimi, nel mese di giugno 2013. I centri che hanno già terminato la raccolta di tali visite dovranno attendere le nostre indicazioni per l'invio tramite corriere come avvenuto in passato con le visite 1.

Il lavoro sui risultati della prima fase verrà presentato al Congresso Nazionale di Roma dal dr. Giovanni Corona.

L'abstract del lavoro è stato presentato per accettazione alla rivista scientifica JEI (Journal of Endocrinological Investigation), mentre la versione italiana è uscita sul numero 1 del 2013 del giornale di AMD.

**STUDIO START-DIAB**

*(appropriata terapia antidiabetica orale nei pazienti di tipo 2 con scompenso metabolico: inerzia o solerzia terapeutica)*

Dall'analisi dei dati raccolti sono stati generati dei report individuali per ogni Servizio partecipante con il confronto rispetto alla situazione generale rilevata.

I report verranno inviati a breve ai Servizi.

I risultati verranno presentati dalla Dr.ssa Myriam Ciotola al Congresso Nazionale AMD.

**IMPORTANTI NOVITÀ FUTURE**

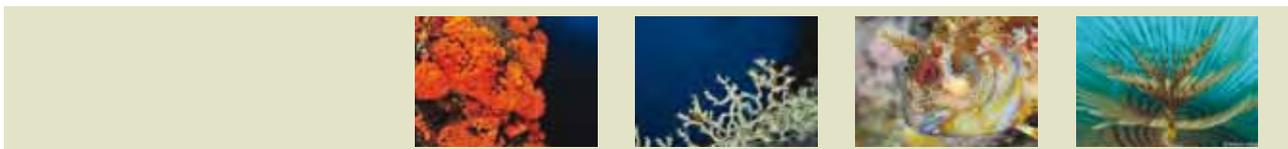
Siamo in grado di dare una notizia storica che segna un nuovo capitolo nella storia di AMD! È stato finanziato lo studio DYDA TRIAL che saggerà l'efficacia del linagliptin vs placebo nel migliorare la funzione ventricolare sinistra nel diabete tipo 2. il budget dello studio sarà interamente gestito da AMD che ha scritto il protocollo e condurrà lo studio con la collaborazione dell' AMNCO per la parte ecocardiografica. È il primo RCT (randomized clinical trial) che viene finanziato da AMD e rappresenta un riconoscimento alla crescita metodologica e gestionale di AMD: con questa importante novità AMD diventa l'unica società scientifica in Italia, dopo l'AMNCO, a condurre in maniera autonoma studi di intervento.

Restiamo a disposizione per qualsiasi necessità alle mail: elynada@gmail.com retediricerca@aemmedi.it

Buon lavoro!

Arrivederci al congresso di Roma!

Carlo B. Giorda  
Elisa Nada



# Subito! News

segreteria@aemmedi.it

## Personalizzare la terapia per vincere l'inerzia terapeutica nel diabete tipo 2

### Does personalized diabetology overcome clinical uncertainty and therapeutic inertia in type 2 diabetes?

A cura di



Valeria Manicardi,  
Reggio Emilia

Questo "Punto di Vista" di Katherine Esposito, Antonio Ceriello e Dario Giuliano su *Endocrine* di marzo 2013, analizza in modo approfondito e interessante come la incertezza nella gestione ottimale del Diabete tipo 2, possa essere causa di inerzia terapeutica.

Sono numerose oggi le incertezze nella gestione del Diabete Tipo 2:

1. La incertezza nei target di HbA1c da raggiungere nel Diabete Tipo 2, introdotta negli ultimi anni, sulla base della evidenza che non per tutti i Diabetici è ottimale raggiungere una HbA1c < a 7%, può favorire l'inerzia terapeutica.
2. La incertezza nella sequenza dei farmaci da utilizzare dopo il fallimento della sola Metformina può contribuire all'inerzia nella intensificazione della terapia.
3. La incertezza sugli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti: tutti i farmaci a disposizione per la cura del Diabete Tipo 2 presentano effetti collaterali e problemi di sicurezza, e questo contribuisce all'inerzia terapeutica ed anche alla compliance. L'aderenza alla terapia con Ipoglicemizzanti orali è del 50% dopo soli 2 anni.
4. Incertezza sugli outcomes cardiovascolari: una recente meta-analisi degli ultimi grandi Trials, che hanno dimostrato i possibili effetti negativi della intensificazione della terapia per ottenere livelli di HbA1c < a 7%, ha confermato i modesti vantaggi sulle complicanze Cardiovascolari, rispetto all'aumento marcato di ipoglicemie severe.
5. Incertezza nei fattori di rischio da tenere sotto controllo: negli USA tra il 2005 e 2006 le persone con Diabete Tipo 2 erano trattate per l'ipertensione arteriosa solo nel 78 % dei casi, e con statine solo nel 51 %, nonostante le evidenze certe della riduzione degli eventi cardiovascolari ottenuta con questi trattamenti.

Paradossalmente il moltiplicarsi di Linee Guida di diverse società scientifiche e l'uscita in successione di algoritmi per migliorare la gestione del Diabete Tipo 2 - tra cui anche gli algoritmi di terapia personalizzata di AMD - spesso molto diversi, contribuisce ad aumentare la incertezza e la confusione, e può essere un ulteriore elemento che favorisce l'inerzia terapeutica.

La personalizzazione della terapia - oggi fortemente sostenuta - con la centralità del paziente, potrebbe essere lo stru-

mento per superare l'inerzia terapeutica ed ottenere i target di HbA1c desiderati per ogni paziente, scegliendo il farmaco o i farmaci più idonei per ogni tipo di paziente.

L'empatia del medico e la capacità di motivare i pazienti al raggiungimento del target desiderato resta un elemento essenziale per raggiungere l'obiettivo e vincere l'inerzia.

Nella Tabella 1 sono descritte le strategie per raggiungere il target ideale per ogni paziente.

**Tabella 1.** Strategia di trattamento per raggiungere i target individuali di HbA1c.

Target di HbA1c	Individua il target in accordo con il paziente
Calcola la distanza dal target	HbA1c basale - target HbA1c atteso il calo medio atteso ad ogni aumento di farmaco è dell'1%
La distanza dal target è >1,5%	Considera l'aggiunta di insulina
L'HbA1c al basale - Predice la riduzione di HbA1c con la terapia.	Ogni 0,5% di aumento di HbA1c dal basale si associa con lo 0.2% in più di riduzione di HbA1c con la terapia intrapresa

Le strategie per individualizzare i target di HbA1c vanno adattate ad ogni paziente, cercando di massimizzare i vantaggi e minimizzare gli effetti collaterali.

Il target di HbA1c < a 7% va perseguito per pazienti non complicati e con durata breve di malattia, senza rischi elevati di ipoglicemie; se il trattamento non ottiene in 4-12 mesi una riduzione di HbA1c di almeno 0,5% o compaiono ipoglicemie severe, il target di HbA1c va aumentato.

La differenza tra i valori di HbA1c del paziente e l'obiettivo da raggiungere è importante per fare la scelta terapeutica più corretta: se tale differenza è > 1,5 % è indicato iniziare la terapia con insulina.

## Conclusioni

La medicina è un mix di arte e scienza. Oltre un secolo fa Osler descriveva la medicina come "la scienza dell'incertezza e l'arte della probabilità". Dal 1997 al 2007 ci sono stati pochi miglioramenti nel controllo glicemico nei Diabetici tipo 2 in UK, e anche oggi almeno la metà dei Diabetici Tipo 2 non raggiunge il target di HbA1c < 7%.

La personalizzazione della terapia, con la centralità del paziente, è lo strumento che ha la potenzialità di migliorare lo stato di salute delle persone con Diabete Tipo 2, ma occorrono studi dedicati per dimostrarlo.

**Messaggio chiave:** La terapia personalizzata potrebbe essere lo strumento ottimale per superare le incertezze e vincere l'inerzia terapeutica, per migliorare la qualità di vita e gli esiti nelle persone con Diabete tipo 2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Does Personalized Diabetology overcome clinical uncertainty and Therapeutic inertia in type 2 diabetes? *Endocrine* - K. Esposito, A. Ceriello, D. Giuliano - 2013.

## Le news di questo numero

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

a cura di Marco Gallo

[mgallo4@cittadellasalute.to.it](mailto:mgallo4@cittadellasalute.to.it)

SCDU Endocrinologia Oncologica,  
Azienda Ospedaliera Città della Salute  
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2013;16:215-220



### Modelli assistenziali ed esiti in diabetologia

#### Impatto del sistema organizzativo dell'assistenza diabetologica su morbilità e mortalità del paziente diabetico

(Roberta Manti)

20 luglio 2012 – È noto che l'assistenza diabetologica non è fornita in modo uniforme in tutti i paesi del mondo, e che la mancanza di sistemi di cura organizzati per i soggetti diabetici si associa ad un peggiore andamento del compenso metabolico e a una maggiore necessità di cure ospedaliere<sup>(1)</sup>.

Uno studio recentemente pubblicato sulla rivista PLoS One<sup>(2)</sup>, condotto da un gruppo di clinici ed epidemiologi della Regione Piemonte guidato dal Dott. C.B. Giorda (Torino), ha valutato l'ipotesi che differenti tipologie di cura del diabete e differenti modalità di aderenza alle linee-guida possano incidere su outcome clinici pesanti come la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Sono stati seguiti, dal 1° gennaio 2003 al 31 dicembre 2006, 31.104 soggetti affetti da diabete selezionati dalla popolazione residente nella città di Torino sulla base di tre fonti: schede di dimissione ospedaliera con diagnosi primaria o secondaria di diabete; prescrizione di farmaci antidiabetici; elenco dei soggetti esenti dal pagamento di farmaci o ausili necessari per la cura del diabete (es. siringhe/strisce reattive per la determinazione della glicemia capillare). La popolazione studiata è stata suddivisa in quattro classi, secondo il "livello di cura" fornito per il diabete: pazienti seguiti solo dal medico di medicina generale (MMG) senza aderenza alle linee-guida (LG); pazienti seguiti sia dal MMG sia nei Servizi di Diabetologia, ma con scarsa aderenza alle LG; pazienti seguiti dal MMG e non da specialisti diabetologi, ma con buona aderenza alle LG; ed infine pazienti seguiti sia dal MMG sia nei Servizi di Diabetologia con adeguato rispetto delle LG.

Lo studio ha dimostrato che i pazienti con il più basso livello di cura (MMG senza aderenza alle LG) presentavano un RR significativamente superiore di mortalità per tutte le cause (RR 1,72; IC95% 1,57-1,89), di mortalità cardiovascolare (RR 1,74; IC95% 1,50-2,01) e persino di mortalità per neoplasie (RR 1,35; IC95% 1,14-1,61), rispetto ai soggetti classificati nel più alto livello di cura (MMG più Servizio di Diabetologia con aderenza alla LG). Lo stesso fenomeno era evidente per gli eventi cardiovascolari maggiori, con un incremento di circa il 30% di IMA e ictus e un RR ancora più elevato di amputazione degli arti inferiori (RR 2,03; IC95% 1,26-3,28).

Dallo studio emerge con forza un evidente legame tra fattori organizzativi (tipo e qualità dell'assistenza diabetologica) e outcome clinici del paziente diabetico. Essere seguiti presso strutture diabetologiche specialistiche integrate con l'attività del MMG risulta protettivo su tutti gli esiti analizzati, a patto che vengano rispettate le LG; questi risultati potrebbero essere

attribuiti da una parte ad una migliore sorveglianza del paziente diabetico (che giustificherebbe almeno in parte anche la ridotta mortalità per tumori), dall'altra ad un maggiore effetto di questo tipo di assistenza sullo stile di vita del paziente, altro fattore determinante nella riduzione di morbilità e mortalità nel diabete.

1. Diabet Med 2006;23(4):377-383.
2. PLoS One. 2012;7(4):e33839. Epub 2012 Apr 3.

### Assistenza diabetologica nel Regno Unito: necessari maggiori investimenti

17 settembre 2012 – Due articoli ravvicinati della giornalista Ingrid Torjesen, opinionista per la rubrica "News" del British Medical Journal, puntano il dito contro il sistema sanitario britannico e l'assistenza ai soggetti diabetici, soprattutto quella intraospedaliera.

Nel primo<sup>(1)</sup>, viene sottolineato come oltre la metà delle persone con diabete non sia regolarmente sottoposta ai nove controlli raccomandati dal sistema sanitario nazionale (NHS, National Health Service) e dal NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): glicemia, pressione arteriosa, colesterolemia, peso, funzionalità renale (con esami ematici e urinari), screening retinico, ispezione del piede e degli arti inferiori, e consuetudine al fumo. È quanto emerge dall'analisi dei dati di Diabetes UK, rapporto annuale sullo stato dell'arte dell'assistenza diabetologica nel Regno Unito. La percentuale calcolata di soggetti non a target glicemico (indicatore di outcome intermedio) è del 40% per gli adulti, e addirittura dell'85% per i minori (secondo gli Annali AMD 2010, le stime corrispondenti per l'Italia erano d'altronde del 56 e 76%). Tali risultati espongono la popolazione a un'elevata incidenza di complicanze prevenibili (insufficienza renale, cecità, amputazioni, ictus) in grado di ridurre l'aspettativa e la qualità di vita, e che risulta incidano per l'80% delle ingenti spese che il governo deve sostenere per il capitolo "Diabete". Una quantità di denaro definita "colossale" che rischia di far affondare i sistemi sanitari di molti Paesi, considerata la rapida diffusione del diabete; ecco perché l'unica soluzione possibile è garantire alla popolazione diabetica gli standard assistenziali di minima. Nel secondo articolo<sup>(2)</sup>, pubblicato a distanza di un paio di giorni dal primo, vengono illustrati i risultati del rapporto NaDia (National Diabetes Inpatient audit), raccolto dal NHS. I dati dell'audit, relativo a una valutazione su 230 nosocomi di Inghilterra e Galles (12.800 pazienti complessivi), indicano come un terzo dei soggetti ricoverati in ospedale per diabete sia esposto al rischio di severe ipo- o iperglicemie per errori terapeutici, con conseguenze potenzialmente fatali. Le sviste maggiori consistevano in errori prescrittivi, legati a inadempienze metodologiche (mancata spunta dell'effettuazione della terapia in cartella, desincronizzazione della somministrazione dell'insulina rispetto alla distribuzione dei pasti), oppure a malintesi (indicazioni poco chiare, fraintendimenti sulla quantità di insulina da iniettare [per es.: "10U" scambiate con "100"] o utilizzo di siringhe per terapia iniettiva [graduate in ml] invece di quelle dedicate [in U di insulina]). La compliance diabetica che ha rappresentato la causa più frequente di ricovero è stata il piede diabetico; ciononostante, negli ultimi anni sarebbe aumentata la percentuale di ospedali senza servizi dedicati alla gestione del piede (dal 27 al 31%, secondo l'audit). A differenza di altre cause di ricovero quali l'ictus, il rapporto rileva come una quota elevata dei pazienti ricove-

rati con diabete non venga valutata da personale medico o infermieristico dedicato; di conseguenza, molti individui non ricevono educazione e addestramento adeguati per la gestione del diabete dopo la dimissione.

L'articolo si conclude constatando l'insufficienza di investimenti per sostenere la costituzione e l'operato di team diabetologici in ospedale, ma anche la collaborazione sul territorio tra specialisti e medicina di base. Investimenti indispensabili per ottenere risultati sul lungo termine, mentre i traguardi delle amministrazioni locali, regionali e nazionali sono molto più brevi (budget di fine anno, mandati dei direttori sanitari, durata delle legislature).

1. BMJ 2012 May 14;344:e3393. doi: 10.1136/bmj.e3393.
2. BMJ 2012 May 16;344:e3449. doi: 10.1136/bmj.e3449.

## Incentivi economici per migliorare la qualità delle cure: risultati ottenuti da un programma "pay for performance" nel Regno Unito

(Roberta Manti)

25 febbraio 2013 – Negli ultimi anni, in ambito sanitario, si sono sviluppati programmi "Pay-for-Performance" che prevedono l'incentivazione della qualità delle cure mediante compensi economici. I risultati di questi programmi non si sono dimostrati univoci in termini di outcome ottenuti sui pazienti, come evidenziato in una Cochrane review del 2011<sup>(1)</sup> e dagli esiti deludenti dell'applicazione del programma HQID (Hospital Quality Incentive Demonstration) negli Stati Uniti<sup>(2,3)</sup>; peraltro, recentemente, l'utilizzo del programma Advancing Quality (simile al HQID americano) in tutti i National Health Service del nord-ovest del Regno Unito (popolazione totale: 6,8 milioni di abitanti) ha prodotto degli esiti in controtendenza.

Il Prof. Matt Sutton, docente di economia sanitaria dell'Università di Manchester (Regno Unito), ha infatti pubblicato, sul numero di novembre del New England Journal of Medicine<sup>(4)</sup>, i risultati dell'Advancing Quality. La mortalità assoluta per le condizioni cliniche incluse nel "Pay-for-Performance" (polmonite, infarto del miocardio e scompenso cardiaco) è risultata ridotta dopo l'applicazione di questo programma negli ospedali coinvolti, con un totale di circa 900 morti in meno nei 18 mesi previsti dal follow-up; la riduzione più significativa è stata ottenuta per la polmonite.

Rimane da spiegare il motivo per cui nel Regno Unito i risultati siano stati migliori che negli Stati Uniti; peraltro gli autori suggeriscono a tale proposito un possibile ruolo dell'entità dei compensi (più elevati per il programma Advancing Quality) e della maggiore estensione del programma, che negli Stati Uniti era stato applicato solamente dal 5% degli ospedali. L'esperienza inglese dimostra comunque che gli incentivi economici possono migliorare gli outcome clinici e suggerisce l'utilità di estendere su larga scala questi programmi di incentivazione della qualità delle cure.

1. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD009255. doi: 10.1002/14651858.CD009255.
2. Health Serv Res 2009 Jun;44(3):821-42. doi: 10.1111/j.1475-6773.2009.00956.x.
3. N Engl J Med 2012 Apr 26;366(17):1606-15. doi: 10.1056/NEJMsa1112351.
4. N Engl J Med 2012 Nov 8;367(19):1821-8. doi: 10.1056/NEJMsa1114951.

## L'autocontrollo strutturato nel diabete gestazionale (GDM)

### Il monitoraggio in continuo della glicemia migliora gli outcome gravidici

5 gennaio 2009 – La macrosomia (definita da un peso neonatale  $\geq 90^\circ$  centile per sesso ed età gestazionale) complica, ancora oggi, una percentuale di gravidanze di donne affette da diabete di tipo 1 compresa tra il 49 e il 63%; tale evenienza si associa a un rischio aumentato di complicanze del parto sia materne sia infantili.

Uno studio prospettico britannico, pubblicato sul British Medical Journal dalla Dott.ssa Helen R. Murphy e coll. (Ipswich, UK), ha valutato l'efficacia del monitoraggio in continuo della glicemia in gravidanza sul compenso glicemico materno e sugli outcome gravidici. Il trial, randomizzato e controllato in aperto, ha valutato 71 donne affette da diabete di tipo 1 (n=46) o di tipo 2: 38 di queste sono state assegnate al braccio che prevedeva il monitoraggio glicemico continuo, mentre le altre 33 a un monitoraggio standard, con una gestione sovrapponibile a quella del primo braccio per tutti gli altri aspetti.

I dati del monitoraggio in continuo della glicemia sono stati utilizzati come strumento educativo per assumere decisioni terapeutiche e modificare la posologia insulinica nelle visite periodiche, effettuate ogni 4-6 settimane. I risultati dello studio, valutati in intention-to-treat, documentano l'ottenimento di un miglior compenso glicemico (outcome principale dello studio) nelle pazienti sottoposte a monitoraggio in continuo (valori medi di HbA1c +/-DS dalla 32a alla 36a settimana gestazionale: 5,8%+/-0,6 vs. 6,4%+/-0,7). Anche gli outcome secondari, relativi al peso neonatale e al rischio di macrosomia, sono risultati significativamente migliori nel gruppo del braccio d'intervento, rispetto a quello di controllo.

Secondo gli autori, i nuovi dispositivi di monitoraggio consentirebbero di ridurre le complicanze gravidiche grazie soprattutto a un migliore controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali, con implicazioni pratiche non solo in termini di riduzione delle complicanze del parto, ma anche di salute pubblica per la diminuzione del rischio di futura insorgenza di obesità infantile in questi bambini.

BMJ 2008 Sep 25;337:a1680.

## Incretine

### Effetti antinfiammatori, antiaterogeni e anti-tumorali delle incretine

19 dicembre 2011 – La ricerca riguardante le incretine e gli effetti dell'attivazione del recettore per il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) è in continua evoluzione, ed è verosimilmente destinata a fornire ancora nuovi elementi. Due articoli di ricerca, accettati come "rapid publication" su prestigiose riviste internazionali, rivelano aspetti interessanti in merito a questo filone. Nel primo articolo, del gruppo del Dott. Paresh Dandona (Buffalo, New York; USA)<sup>(1)</sup>, vengono riportati rilevanti effetti antinfiammatori dell'exenatide (10 mcg, in due iniezioni/die), somministrata a 12 soggetti obesi affetti da diabete di tipo 2 per un periodo di 12 settimane. Le valutazioni effettuate durante il follow-up, su campioni ematici prelevati agli individui trattati e ad altri 12 soggetti di controllo randomizzati al trattamento con

placebo, hanno rivelato una prolungata soppressione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) e di importanti modulatori della flogosi a livello plasmatico e delle cellule mononucleate del sangue periferico. Oltre all'attesa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (da 8,6 a 7,4%), della glicemia basale e degli acidi grassi liberi, i ricercatori hanno osservato, nei confronti del gruppo del placebo, una diminuzione significativa della capacità di legame del fattore nucleare NF-KB (-26%), dell'espressione dell'mRNA del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa; -31%), dell'interleuchina IL-1beta (-22%) e di numerosi altri marcatori (IL-6, JNK-1 [kinasi-1 N-terminale di c-Jun], TLR-2 [toll-li e receptor-2], TLR-4, SOCS-3, amiloide sierica A, metallo-proteinasi di matrice 9, ecc., tutti con riduzioni comprese tra il 15 e il 25%;  $p < 0,05$  per tutti i confronti). A tali fattori è stato attribuito un ruolo nell'aterogenesi e nella formazione della placca, ma anche un effetto favorente l'oncogenesi, mediato dall'attivazione di reazioni flogistiche croniche, che sarebbero contrastate dalla terapia con exenatide. Tutto questo mentre le aziende Amylin Pharmaceuticals e Eli Lilly & Co. annunciavano l'interruzione della propria collaborazione commerciale per la molecola. In un altro articolo, pubblicato pochi mesi prima dal Dott. Hagai Ligumsky e coll. (Tel Aviv, Israele)<sup>(2)</sup>, viene segnalato un effetto antiproliferativo del GLP-1 (ormone peptidico prodotto dalle cellule intestinali L in risposta all'assunzione degli alimenti) su cellule di carcinoma mammario. Come noto, il GLP-1 stimola la secrezione insulinica e la replicazione/differenziazione delle cellule beta del pancreas, ne inibisce l'apoptosi, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce la sazietà, tanto da indurre calo ponderale. Gli effetti di riduzione del peso e insulino-sensibilizzanti potrebbero avere un ruolo protettivo nei confronti della tumorigenesi, contrastando i dati provenienti da indagini osservazionali che sembrerebbero documentare un aumento del rischio di alcune neoplasie (pancreatiche e tiroidee). Partendo dall'osservazione che obesità, insulino-resistenza e diabete, oltre ad associarsi a una riduzione dei livelli circolanti di GLP-1, correlano con un'incrementata incidenza di neoplasie mammarie, gli autori hanno testato gli effetti del GLP-1 e di exendin-4 (della quale l'exenatide rappresenta una versione di sintesi) su cellule di carcinoma mammario, non esprimenti (a differenza del pancreas e di altri tessuti) il recettore per il GLP-1 (GLP-1R). Le due molecole hanno ridotto la proliferazione e aumentato l'apoptosi delle cellule tumorali (ma non delle omologhe sane), e attenuato l'attaccamento tumorale di questi elementi in topi privati del timo. Malgrado l'assenza del GLP-1R, l'AMP ciclico pare il mediatore degli effetti antiproliferativi sulle cellule mammarie, probabilmente attraverso recettori o meccanismi alternativi di stimolo. Secondo gli autori, ridotti livelli di GLP-1 potrebbero rappresentare un nuovo collegamento tra obesità, diabete di tipo 2 e carcinoma della mammella.

1. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):198-207.
2. Breast Cancer Res Treat. 2012;132(2):449-461.

## Sicurezza ed efficacia cardiovascolare di incretine e gliptine: prime metanalisi

2 marzo 2012 – La terapia con incretine (agonisti del recettore del GLP-1 [ARGLP-1]) o con gliptine (inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP-4], enzima responsabile dell'inattivazione delle incretine) rappresenta un'importante innovazione, nel trattamento del diabete di tipo 2. Questi farmaci determinano una riduzione dell'HbA1c (0,8-1,5% per gli ARGLP-1; 0,6-0,8% per le gliptine) sovrapponibile a quella degli antidiabetici tradizionali, a fronte di un effetto favorevole sul peso corporeo (riduzione con gli ARGLP-1; effetto neutro con le gliptine), di un rischio virtualmente assente di ipoglicemia, di un effetto favorevole sul profilo di rischio cardiovascolare (per gli ARGLP-1) e di una bassa inci-

denza di effetti collaterali. Inoltre gli ARGLP-1, ripristinando la prima fase della secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico e inibendo la produzione di glucagone, esercitano un effetto favorevole sull'iperglicemia post-prandiale, riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare. Malgrado tali farmaci siano disponibili da un periodo limitato, iniziano a comparire in letteratura le prime analisi secondarie dei loro effetti sul profilo di rischio cardiaco. Due metanalisi pubblicate dal Dott. E. Mannucci (Firenze, Italia) ci aiutano a fare il punto della situazione. Nella prima, pubblicata su *Experimental Diabetes Research*<sup>(1)</sup>, gli autori hanno analizzato la "safety" cardiovascolare degli ARGLP-1 partendo dai dati provenienti da trial clinici randomizzati aventi come obiettivi outcome metabolici, reperibili su MEDLINE, Embase e i database della Cochrane. Ai fini dell'inclusione nella metanalisi, gli studi dovevano essere stati condotti per almeno 12 settimane su soggetti con diabete di tipo 2, confrontando exenatide o liraglutide verso placebo o altri antidiabetici. Escludendo i trial con zero eventi cardiovascolari maggiori (MACE, major cardiovascular events), gli autori hanno calcolato l'incidenza di nuovi eventi secondo il principio "intent-to-treat". Su 20 studi reperibili in letteratura, l'odds ratio (OR) cumulativo di nuovi MACE versus placebo è risultato di 0,46 (intervallo di confidenza [IC] da 0,25 a 0,83;  $p = 0,009$ ), deponendo per una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti in terapia con questi farmaci. L'OR corrispondente verso altri trattamenti attivi è risultato invece di 1,05 (IC da 0,63 a 1,76;  $p = 0,84$ ).

Nella seconda metanalisi, pubblicata su *Current Medical Research and Opinion*<sup>(2)</sup>, è stata effettuata un'analoga valutazione su alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin e dutogliptin, comprendendo peraltro anche l'incidenza di nuove neoplasie e pancreatiti. Sono stati identificati 53 studi, per un totale di 20.312 pazienti trattati. Gli inibitori della DPP-4, paragonati al placebo o ad altri trattamenti (acarbose, liraglutide, metformina, sulfoniluree e glitazoni), sono risultati associati a un ridotto rischio di MACE (OR 0,7 con IC da 0,53 a 0,9;  $p = 0,006$ ), indipendentemente dalla durata dello studio, dalla molecola utilizzata e da quella di confronto. Il rischio di neoplasie (considerato complessivamente) e di pancreatiti è risultato non significativamente diverso rispetto ai farmaci di confronto. Tali risultati devono essere considerati con cautela, giacché l'efficacia cardiovascolare non rappresentava l'endpoint principale dello studio e la durata dei trial era breve, ma sembrano confermare quantomeno un buon profilo di sicurezza per questa categoria farmacologica. Come noto, AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) hanno recentemente emanato un documento congiunto chiedendo la semplificazione della prescrivibilità di tali molecole alle persone con diabete, promuovendone l'appropriatezza prescrittiva mediante linee guida condivise<sup>(3)</sup>.

1. Exp Diabetes Res 2011;2011:215764. Epub 2011 Apr 26.
2. Curr Med Res Opin 2011;27 Suppl 3:57-64.
3. Position statement AMD – SID sulla terapia incretinica.

## Gestione del diabete in età anziana. Il diabetologo e il geriatra: visioni e target diversi?

### Predittività della mortalità cardiovascolare negli anziani: aldilà del punteggio di Framingham

27 aprile 2009 – Prevalenza e incidenza degli eventi cardiovascolari (CDV) aumentano esponenzialmente con l'età, e sebbene la riduzione del rischio relativo di questi eventi possa essere limita-

ta, le cifre assolute di tali episodi e dei decessi per cause CDV che potrebbero essere prevenuti nella popolazione anziana, almeno in teoria, è notevole (il cosiddetto "geriatric paradox"). Nel tempo, a partire da quello di Framingham, sono stati sviluppati diversi sistemi di categorizzazione per il calcolo del rischio, per ogni soggetto, di sviluppare un evento CDV nei 10 anni successivi; il limite di questi sistemi risiede nelle fasce d'età considerate, che escludono generalmente i soggetti d'età <40 anni e >75.

Uno studio olandese, pubblicato sul *British Medical Journal*, ha cercato di valutare la performance dei fattori di rischio classici (sesso, pressione sistolica, colesterolo totale e HDL, diabete mellito, fumo e ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG) e quella di biomarker più nuovi (omocisteina, acido folico, interleuchina 6 e proteina C reattiva) nel predire la mortalità CDV dei soggetti d'età >85 anni senza precedenti anamnestici in tal senso. Alcuni dei fattori di rischio tradizionali, infatti, sembrano perdere di valore predittivo con l'avanzare dell'età (ad es., ipercolesterolemia e ipertensione).

Il Dott. Wouter de Ruijter e coll. (Leiden, Paesi Bassi) hanno utilizzato la popolazione generale della loro città per indagare prospetticamente, con un follow-up di 5 anni, la mortalità CDV dei soggetti con oltre 85 anni (215 donne e 87 uomini) in prevenzione primaria (Leiden 85-plus Study). Nel periodo valutato sono stati registrati 108 decessi (il 32% per cause CDV), ma i classici fattori di rischio non hanno mostrato valore predittivo per questo outcome, quando utilizzati nell'ambito del punteggio di rischio di Framingham (area sotto la curva ROC 0,53; IC 95% da 0,42 a 0,63).

Tra i nuovi fattori di rischio valutati, il potere predittivo maggiore è risultato quello dei livelli di omocisteina (0,65; IC 95% da 0,55 a 0,75), mentre l'aggiunta di altri fattori o associazioni di fattori nel modello di predittività relativo all'omocisteina non ne ha incrementato il potere discriminante. Allo scopo di potenziare le strategie di prevenzione primaria negli anziani, gli autori propongono quindi il dosaggio dell'omocisteina, ma invocano ulteriori studi di validazione di quanto riscontrato.

BMJ 2009;338:a3083.

## Le ipoglicemie gravi aumentano il rischio di demenza negli anziani diabetici

2 giugno 2009 – I soggetti anziani affetti da diabete di tipo 2 presentano un rischio incrementato di sviluppare demenza, in caso di episodi ipoglicemici gravi. Il dato emerge da un'analisi condotta dalla Dott.ssa Rachel A. Whitmer e coll. (Oakland, California; USA), pubblicata sul *Journal of the American Medical Association*. Lo studio ha valutato 16.667 pazienti diabetici, seguiti dal 1980 dall'organizzazione sanitaria KPNC (Kaiser Permanente Northern California). All'epoca, l'età media di questi soggetti era di 51 anni, e nessuno di loro presentava alterazioni cognitive.

Analizzando le cartelle cliniche, i ricercatori hanno registrato gli episodi glicemici gravi insorti nei 27 anni successivi, raccogliendo al contempo informazioni demografiche (età, etnia, sesso, BMI), cliniche e terapeutiche (antidiabetici, antipertensivi, ecc.) della popolazione indagata. Dopo aggiustamento per le comorbidità (ipertensione, cardiopatie, ictus e nefropatia terminale), gli autori hanno riscontrato un incremento annuo del 2,39% del rischio assoluto di demenza nei soggetti con anamnesi positiva per ipoglicemie, rispetto a chi non ne aveva mai sofferto (IC 95% da 1,72 a 3,01). Gli hazard ratio aggiustati erano di 1,26 (IC 95% da 1,10 a 1,49) per 1 episodio; di 1,80 (IC 95% da 1,37 a 2,36) per 2 episodi; e di 1,94 (IC 95% da 1,42 a 2,64) per  $\geq 3$  episodi.

Secondo gli autori, alla base di questa associazione potrebbero esservi diversi effetti, quali la neurotossicità acuta da iperglicemia e il danno cerebrovascolare cronico; l'iperglicemia

potrebbe però agire anche solamente quale marker di gravità del diabete, malgrado la correzione per gli anni di malattia e quelli di terapia insulinica. I dati sono in disaccordo con quanto osservato da altre ricerche, che avevano però considerato soprattutto pazienti giovani affetti da diabete di tipo 1; i soggetti più anziani potrebbero avere minori capacità di recupero, o essere comunque maggiormente vulnerabili a un danno neuronale. Sulla base di tali osservazioni gli autori sottolineano la necessità di personalizzare gli obiettivi terapeutici, ricercando valori target di compenso meno aggressivi nella popolazione anziana. Concludono, comunque, affermando che non è noto se episodi ipoglicemici minori possano contribuire ad aumentare il rischio di deterioramento cognitivo. Lo studio dell'associazione tra diabete e demenze è d'importanza strategica, considerando come la prevalenza di entrambe le condizioni sia destinata ad aumentare drammaticamente nei prossimi anni.

JAMA. 2009;301(15):1565-1572.

## Scompensamento glicemico correlato all'assunzione di antipsicotici negli anziani diabetici

5 ottobre 2009 – Gli antipsicotici di nuova generazione presentano, com'è noto, un rischio aumentato di incremento ponderale e insorgenza di diabete di tipo 2. Un articolo pubblicato sugli *Archives of Internal Medicine* ha ora valutato l'impatto dell'assunzione di farmaci antipsicotici in soggetti anziani con diabete preesistente.

Gli autori, Dott.ssa Lorraine L. Lipscombe e coll. (Toronto, Ontario; Canada), hanno utilizzato i dati di un archivio elettronico sanitario per valutare gli effetti sul compenso glicemico di una prima prescrizione di antipsicotici (di qualsiasi tipo) a oltre 13.000 soggetti diabetici d'età  $\geq 66$  anni, in un intervallo temporale compreso tra il 2002 e il 2007. Complessivamente, è stato ricoverato per scompensamento glicemico l'11% dei pazienti indagati. L'assunzione attuale di antipsicotici è risultata associata a un rischio aumentato d'iperglicemia, rispetto a chi ne aveva fatto uso in passato, indipendentemente dal trattamento antidiabetico in atto (insulina, ipoglicemizzanti orali o sola dieta), con un RR complessivo aggiustato di 1,50 (IC 95% da 1,29 a 1,74). Tale rischio è risultato particolarmente elevato nei soggetti che avevano appena iniziato l'assunzione dell'antipsicotico (anche solo una somministrazione).

Gli autori sottolineano l'importanza di monitorare attentamente, nelle prime settimane, i livelli glicemici dei soggetti anziani che iniziano un trattamento con tali farmaci. Ciò anche allo scopo di evitare un ricovero ospedaliero per scompensamento glicemico, che potrebbe peggiorare ulteriormente l'equilibrio psichico di questi individui (solitamente in condizioni precarie e affetti da comorbidità). Invitano inoltre a non abusare di questa categoria di farmaci per il controllo dei sintomi negli anziani affetti da demenza.

Arch Intern Med 2009;169(14):1282-1289.

## Dieta e incremento dell'attività fisica in un intervento rivolto a obesi anziani

20 maggio 2011 – Uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di un anno, pubblicato dal Dott. Dennis T. Villareal e coll. (Albuquerque, New Mexico; USA) sul *New England Journal of Medicine*, dimostra come l'associazione di una dieta ipocalorica e dell'incremento dell'attività fisica possa produrre

notevoli benefici anche in una popolazione di obesi anziani. La prevalenza dell'obesità, nel mondo occidentale, è in continuo aumento e potrebbe essere destinata a crescere ulteriormente con il progressivo invecchiamento della generazione dei "baby-boomers", i soggetti nati nel periodo di esplosione demografica che ha caratterizzato soprattutto i Paesi anglosassoni nel ventennio successivo al secondo conflitto mondiale. Gli autori hanno valutato gli effetti separati e combinati dei due tipi d'intervento (dieta ed esercizio) su una popolazione di un centinaio d'individui sedentari d'età  $\geq 65$  anni, con un BMI  $>30$ . Ai fini dell'inclusione, i soggetti dovevano avere una situazione clinica stabile e godere di discrete condizioni di salute generale. La randomizzazione è stata effettuata all'interno di quattro gruppi: dieta, attività fisica, dieta + attività fisica, e gruppo di controllo. Un altro elemento di originalità del trial, oltre all'età relativamente avanzata della popolazione, è la scelta dell'outcome principale, rappresentato dalla variazione di un punteggio di performance fisica, invece che dal calo del peso o dalla modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Lo studio è stato completato dall'87% dei soggetti arruolati; all'analisi in intention-to-treat, le massime variazioni positive del punteggio di performance fisica sono state osservate nel gruppo della dieta associata all'esercizio (+21% rispetto al basale), rispetto a quello della sola dieta (+12%) o della sola attività fisica (+15%), mentre il gruppo di controllo ha mostrato un aumento dell'1% ( $p < 0,001$  per le differenze tra tutti i gruppi). Miglioramenti analoghi sono stati registrati anche per la capacità ventilatoria (endpoint secondario), mentre solamente i gruppi della dieta (associata o meno a esercizio) hanno ottenuto una riduzione del peso (-9-10%;  $p < 0,001$  vs. il gruppo di controllo e quello dell'attività fisica da sola). L'associazione di un modesto incremento dell'attività fisica ha consentito di ottenere una riduzione significativamente inferiore della massa magra e della densità minerale ossea (misurata a livello del collo del femore), rispetto alla sola dieta; in effetti, tra i timori legati agli interventi nutrizionali nell'anziano vi è quello del rischio d'indurre sarcopenia, una complicanza che secondo gli autori verrebbe scongiurata proprio dall'associazione dell'esercizio.

Resta da valutare se valga la pena consigliare, negli interventi di questo tipo, una supplementazione di calcio e vitamina D (eventualmente in associazione a bifosfonati), e soprattutto se i vantaggi osservati a 12 mesi permangano prolungando l'intervento per periodi più prolungati.

N Engl J Med 2011;364(13):1218-29.

## Adeguatezza della cura del diabete nel paziente anziano

(Roberta Manti)

1 giugno 2012 – È noto che la prevalenza del diabete di tipo 2 aumenta con l'età, attestandosi, in Italia come negli Stati Uniti, intorno al 20% tra i soggetti d'età  $>65$  anni<sup>(1)</sup>. Questo dato epidemiologico comporta, ovviamente, dei risvolti clinici, con necessità di sviluppare modelli organizzativi-assistenziali che tengano conto delle caratteristiche del paziente diabetico anziano per fornirgli una corretta presa in carico/cura. Tuttavia, nonostante il progressivo sviluppo di piani di terapia personalizzati per i soggetti diabetici, non tutti gli individui, soprattutto anziani, ricevono le cure raccomandate dalle linee guida. Un recente studio americano, condotto dal Dott. M. Nawal

Lutfiyya (Duluth, Minnesota; USA)<sup>(2)</sup>, ha cercato di colmare alcune lacune della letteratura epidemiologica esaminando l'adeguatezza della cura per il diabete nei soggetti anziani, valutando in particolare se gli anziani residenti in zone rurali differissero per cure ricevute rispetto a quelli residenti in zone metropolitane. Sono stati esaminati, con tecniche di analisi bivariata e multivariate, dati del 2009 ottenuti dal Behavioral Risk Factor Surveillance Survey (BRFSS), uno specifico sistema di sorveglianza che agisce sotto la guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), basato su interviste telefoniche. La variabile dipendente dello studio era "l'adeguatezza della cura"; tale variabile è stata calcolata in base alla risposta a undici domande, che tenevano conto sia della terapia in sé sia dell'assistenza sanitaria ricevuta. Sono stati analizzati dati da 133.305 intervistati di età superiore ai 65 anni; di questi, 25.415 (16.145 residenti in zone metropolitane e 9270 in zone rurali) hanno riferito una diagnosi di diabete.

L'analisi di regressione logistica ha rivelato che gli anziani diabetici residenti in zone rurali avevano una maggiore probabilità di ricevere un'assistenza meno adeguata, rispetto ai residenti in zone metropolitane (OR = 1,465; IC 95%: 1,454-1,475). Una cura meno adeguata era associata in particolare a: sesso maschile, etnia non caucasica, minor grado di istruzione, minori disponibilità economiche, mancanza di un partner, scarsa attività fisica, fumo di sigaretta. Inoltre i pazienti diabetici anziani residenti in zone rurali presentavano un minor accesso alle cure mediche per cause economiche, presentavano probabilità inferiori di disporre di un operatore sanitario di riferimento e di aver eseguito controlli sanitari negli ultimi 12 mesi.

I risultati di questo studio indicano che la residenza rurale si può considerare, per i soggetti diabetici anziani, un marcatore di disparità in termini di salute, dipendente sia da fattori individuali sia da fattori sociali. Lo studio suggerisce che il successo di strategie d'intervento per pazienti affetti da malattie croniche, come il diabete, dipende dalla capacità dei modelli assistenziali di tener conto non solo dalla componente clinica, ma anche del contesto sociale e geografico.

1. ISS-Epicentro.

2. BMC Public Health 2011, 11:940 doi:10.1186/1471-2458-11-940.

## Eterogeneità clinica dei soggetti anziani con diabete di tipo 2

14 settembre 2012 – Obiettivo fondamentale della gestione del diabete di tipo 2 è prevenire le complicanze di malattia, contrastando il peggioramento di quelle già insorte. Per questo, le persone con diabete devono operare su vari fronti modificando il proprio stile di vita, assumendo vari farmaci e adottando comportamenti autogestionali appropriati, duraturi e impegnativi. L'efficacia di tali sforzi dipende dalle abilità degli individui di prolungare nel tempo questi interventi, e dal fatto che la quantità di vita residua sia sufficiente a permettere l'espressione dei potenziali benefici.

Malgrado la popolazione generale dei paesi occidentali abbia un'età media sempre più avanzata, molti studi clinici hanno escluso l'arruolamento delle persone diabetiche anziane, specialmente quelle con comorbidità o limitazioni funzionali, per cui non è chiaro fino a che punto le linee guida esistenti e i target di trattamento raccomandati debbano essere applicati in questa categoria di individui. Molto spesso, inoltre, l'aspettativa di vita ridotta, rispetto a quella dei soggetti adulti, fa sì che il diabete nella terza età sia affrontato con eccessiva prudenza,

anche in conseguenza dei messaggi emersi dai noti studi ACCORD, ADVANCE e VADT.

Uno studio della Dott.ssa Christine T. Cigolle (Ann Arbor, Michigan - USA) e coll., pubblicato sul Journal of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, dimostra, tuttavia, che considerare tout-court come fragile la categoria dei soggetti anziani costituisce un pregiudizio ingannevole. Gli autori hanno indagato la mortalità di un campione della popolazione statunitense costituito da circa 3500 soggetti, rappresentativi di oltre 13 milioni di adulti. Le persone dello studio, valutate attraverso la compilazione di questionari distribuiti nell'ambito dell'Health and Retirement Study 2003-2008, erano state suddivise a priori in tre categorie: 1) soggetti relativamente sani; 2) soggetti con caratteristiche tali da rendere difficoltosa l'autogestione del diabete; e 3) soggetti in condizioni cliniche mediocri (demenza, dipendenza in almeno due aspetti della vita quotidiana, residenza in strutture di lungodegenza).

Obiettivo della ricerca era valutare se determinate caratteristiche individuali (età, fattori sociodemografici, comorbidità, complicanze del diabete) fossero predittive della mortalità a breve termine. L'analisi della sopravvivenza e i modelli dei rischi proporzionali di Cox hanno rivelato che anche tra gli individui con plurime comorbidità e/o residenti presso strutture per anziani è osservabile un tasso elevato di sopravvivenza a 5 anni, superiore al 50% (con l'eccezione delle persone d'età >76 anni in condizioni mediocri). Tale risultato indica come anche questa categoria di persone possa trarre beneficio da interventi volti a prevenire o rallentare complicanze quali la retinopatia, la neuropatia, alterazioni renali o del circolo ematico. In effetti, contrastare queste complicanze può prevenire eventi quali gli ictus o le cadute, in grado di determinare un importante peggioramento della qualità e dell'aspettativa di vita residua.

Gli autori, sulla base dei risultati ottenuti, sottolineano come vi sia l'importante necessità di allargare agli ultra-sessantacinquenni la partecipazione ai trial clinici sul trattamento del diabete, anche in presenza di comorbidità. Lo studio, inoltre, ci ricorda come la gestione del diabete nell'anziano debba tener conto di molteplici aspetti, trattandosi di una categoria d'individui fortemente eterogenea. In questo contesto, la qualità di cure ottimale per i soggetti in condizioni cliniche complesse deve essere ancora definita.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(12):1313-1320.

## Ricoveri ospedalieri da eventi avversi da farmaci nella popolazione anziana americana: ruolo della terapia diabetologica

(Roberta Manti)

3 febbraio 2012 – Sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati di uno studio condotto negli Stati Uniti per stimare frequenza e tassi di ospedalizzazione dovuti all'assunzione di farmaci nei soggetti anziani. Lo scopo dello studio nasce dal fatto che l'ospedalizzazione da farmaci è verosimilmente in aumento, in considerazione dell'incremento dell'aspettativa di vita e in relazione all'elevata prevalenza delle patologie croniche (che richiedono l'uti-

lizzo di molteplici farmaci) nella popolazione anziana (si stima che il 40% della popolazione con età superiore a 65 anni assuma da 5 a 9 farmaci, e il 18% 10 o più farmaci). Peraltro, nelle premesse del lavoro in oggetto, il Dott. Daniel S. Budnitz e coll. (Atlanta, Georgia - USA) hanno evidenziato la carenza in letteratura di dati dettagliati riguardo l'ospedalizzazione da farmaci, necessari per inquadrare il problema della sicurezza dei trattamenti farmacologici nel paziente anziano.

Sono stati pertanto utilizzati dati provenienti da 58 ospedali non pediatrici, provvisti di un reparto d'emergenza, aderenti al sistema elettronico di sorveglianza nazionale sugli eventi avversi da farmaci (NEISS-CADES project: National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance); sono stati analizzati i casi verificatisi in soggetti di età ≥65 anni nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2009, per condizioni cliniche attribuite all'utilizzo di un farmaco. Gli eventi avversi sono stati classificati in: reazioni allergiche, effetti indesiderati o sovradosaggio non intenzionale.

Nella casistica selezionata (12.666 casi totali) si sono verificate 265.802 visite all'anno presso un reparto di emergenza (IC 95% da 184.040 a 347.563) in seguito a un evento avverso da farmaco in pazienti con età ≥65 anni. Nel 37,5% di tali visite (99.628; IC 95% da 55.531 a 143.724) è risultato necessario un ricovero ospedaliero. Quasi la metà di questi ricoveri si sono verificati in soggetti con età ≥80 anni (48,1%; IC 95% da 44,6 a 51,6), e in particolare l'ospedalizzazione da farmaci è risultata 3,5 volte più frequente nei pazienti con età ≥85 anni rispetto ai soggetti con età compresa tra 65 e 69 anni. Circa i due terzi dei ricoveri sono risultati conseguenti a overdose accidentale (65,7%; IC 95% da 60,1 a 71,3), in particolare in caso di pazienti che assumevano 5 o più farmaci. I farmaci maggiormente coinvolti, singolarmente o in combinazione tra loro, nel determinare l'ospedalizzazione sono risultati: il warfarin (33,3%), l'insulina (13,9%), gli antiaggreganti piastrinici (13,3%) e gli ipoglicemizzanti orali (10,7%). La quasi totalità delle ospedalizzazioni da warfarin (95,1%; IC 95% da 91,7 a 98,4), insulina (99,4%; IC 95% da 98,7 a 100,0) e ipoglicemizzanti orali (99,1%; IC 95% da 98,1 a 100) è risultata conseguente a un sovradosaggio non intenzionale di farmaco, con manifestazioni di tipo emorragico e ipoglicemia. Solo l'1,2% (IC 95% da 0,7 a 1,7) delle ospedalizzazioni è risultato attribuibile a terapie ad alto rischio o inappropriate.

Lo studio dimostra come, nei pazienti anziani, la maggior parte dei ricoveri ospedalieri da farmaci sia attribuibile a un numero limitato di farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica, mentre farmaci ad alto rischio o potenzialmente inappropriati raramente sono causa di ospedalizzazione. Pertanto una migliore gestione delle terapie frequentemente utilizzate nel paziente anziano (terapia anticoagulante/antiaggregante e terapia diabetologica) è necessaria non solo per ridurre i rischi per i pazienti, ma anche per ridurre i costi assistenziali.

I risultati di questo studio confermano inoltre la necessità, per quanto riguarda la terapia diabetologica, della definizione di piani di cura personalizzati che tengano conto, nella scelta dei farmaci da utilizzare, delle caratteristiche del paziente (a iniziare dall'età), dei differenti meccanismi d'azione dei farmaci e soprattutto della valutazione degli effetti collaterali – tra questi ultimi in particolare il rischio di ipoglicemia.

N Engl J Med 2011;365:2002-2012.

(segue da pag. 114)

### L'uomo e i suoi limiti

merci abuso di consumismo. Come dire: il complesso aspetto sociale della nostra epoca e l'aspetto medico sono le due facce delle sofferenze sociali che nel contesto attuale si acquisiscono sempre più, che ci danno quella realtà tragica di ragazzi di 14, 15, 16 anni che si suicidano, che se ne vanno lasciando messaggi a chi resta... La ragazzina che se ne va messaggiando: "adesso faccio così poi vedo". Non comprendendo l'irreversibilità del gesto. Segno dell'inconsapevolezza dell'uso delle nuove tecnologie che ci distaccano dal reale.

### **Ma le nuove tecnologie ci sono utili, o no?**

Certo che sono utili. Però dobbiamo mettere insieme le nostre esperienze, le nostre conoscenze, le nostre professionalità per trovare soluzioni a quello che definisco un grave peccato: quello del sapere d'accatto, di seconda mano, non approfondito...

### **Poca cultura? Ma non c'è mai stata tanta possibilità di accesso alla cultura come oggi...**

Dipende che cosa si intende per cultura. Saper usare uno strumento elettronico? Oppure che è conoscere, conoscere veramente, cioè diventare più responsabili? Se è vero che la cultura è il sale della vita, se è vero che la cultura fornisce gli strumenti per affrontarla, capirla, se essa ci rende più liberi, vuol dire che educa. E voi, proprio voi diabetologi, ci insegnate che l'educazione, cioè la relazione, è fondamentale. È l'unità di misura dei rapporti umani: la relazione col paziente è tutto, nella vostra professione, è quel faccia a faccia importantissimo che vi consente di capire, intervenire, riconoscere, se il caso curare.

### **Per noi l'educazione dovrebbe essere la base del rapporto col paziente...**

Voi mi insegnate: non basta accogliere le persone, bisogna riconoscerle, devono essere le protagoniste della relazione. La prossimità, cioè l'ascolto, la partecipazione, è tutto.

### **Quanto la parola può curare?**

Molto. Però oggi dobbiamo evitare il furto delle parole. Ci sono parole che sono state svuotate di significato, di senso, di valore. Chi non parla, oggi, di dignità umana, di legalità, di giustizia? Anche nella vostra professione ci sono parole che sono state utilizzate, e poi dimenticate... Faccio fatica a parlare di casi e di utenti. Il primo diritto di ogni persona è quello di essere chiamato per nome. Certo, poi può essere necessario codificare. Ma senza mai dimenticare che dietro quella codifica c'è una persona, la sua storia, la sua sofferenza, le sue fatiche, le sue speranze.

### **La medicina che cosa può fare?**

Non posso entrare nello specifico della vostra professione. Posso però dire che deve essere evitata con forza la cultura della separatezza, degli specialismi a volte molto autoreferenziali. Allontanare la tendenza a chiudere la medicina in un ambito chiuso, fine a se stesso. Più utile che la medicina si apra ad altre discipline, alla complessità della realtà, ad altri pensieri. È importante avere il senso del limite della singola professione, consapevolezza che la sofferenza richiede sì capacità tecniche specifiche, il saper fare della medicina, ma anche il sapere essere della persona, che comprende, capisce, si adopera per l'altro. Una capacità di relazione, di ascolto, quell'empatia che dà il profondo rispetto dell'umano.

### **La medicina vorrebbe, o dovrebbe essere così. Però la realtà è appunto complessa, fatta di molti aspetti e necessità...**

Voi fate così, da quanto ho visto. Però non basta fare sistema al proprio interno. Bisogna interagire. Anche la migliore cura medica deve essere affiancata da altri interventi, che la sostengano, e che sono essenziali per il buon esito della cura stessa. Come dire: sanitario e sociale vanno a braccetto. L'epidemiologia ci dice proprio questo: quando la scienza medica si sposa con l'aspetto sociale si ottengono i risultati.

### **Il diritto alla salute?**

La salute di ciascuno è un bene per tutti, comune, non solo un fatto individuale. I medici difendono giustamente il loro interesse professionale. Ma sono anche capaci di tutelare in senso generale la salute. Oggi, in questa congiuntura difficilissima, la domanda è: viene prima la salute delle persone o i tetti di spesa? Certo, si devono evitare gli sprechi e l'inutilità. Ma non si deve calpestare la dignità di chi nella sanità lavora. Anche per essere più vivi e presenti per le persone malate.

### **Però difficile da praticare, oggi...**

Sono molto preoccupato perché la crisi economica sta minando la centralità della persona, in particolare della persona malata. Il nostro sistema sanitario nazionale per molti aspetti non riesce a essere adeguato: ad esempio, non ci sono i fondi per i non autosufficienti. Pensiamo agli ammalati di SLA, che hanno dovuto praticare lo sciopero della fame per vedere riconosciuti i propri diritti. E poi lo sbilanciamento fra nord e sud... Un sistema che non ha e non dà sempre pari dignità.

### **Mala tempora currunt...**

La malasanità, come si dice, è una realtà. L'infiltrazione mafiosa c'è anche lì: oggi, ben quattro ASL sono sotto inchiesta per tale ragione... Senza contare tutto ciò che leggiamo giorno dopo giorno su sprechi, ruberie, truffe... Dobbiamo riconoscerlo questo male, chiamare per nome le responsabilità...

**In effetti, la gestione della salute non gode al momento di grande stima...**

Non basta indignarsi rispetto a quanto accade. Dobbiamo ridare dignità alla salute, alla professione di chi ci lavora, alla sua cultura, e soprattutto a chi soffre. È una questione di democrazia, che si basa appunto sulla dignità e sulla giustizia, e sulla responsabilità: sociale ma anche personale. Delle istituzioni ma anche di ciascuno di noi. C'è il male, ma anche chi il male lo lascia compiere...

**Ma questa è responsabilità sociale...**

Da quattrocento anni parliamo di camorra, da duecento di mafia, da cento della 'ndrangheta calabrese: c'è chi la combatte, come le 1600 associazioni che costituiscono **Libera** (<http://www.libera.it>), come le mille realtà che si sono messe in gioco. Ma non bastano. Dobbiamo combattere l'illegalità anche a Roma, in Parlamento: con leggi giuste, norme giuste... e questo vale anche per la medicina.

**Responsabilità personale, intende?**

Se c'è il male, come c'è, dobbiamo cercare di essere non cittadini a intermittenza bensì a tutto tondo. Non basta commuoversi. Dobbiamo muoverci. In gioco c'è la salute, la giustizia, la libertà. Non solo generalizzare sulla malapolitica, ma guardare tutte le responsabilità della nostra società. Anche le nostre, quelle proprie, personali.

**I medici hanno il loro giuramento. Che è un'assunzione di responsabilità precisa...**

La responsabilità è la spina dorsale della democrazia, del nostro vivere sociale. Anche chi, come i medici,

è impegnato nel migliorare il sociale attraverso la cura della malattia, deve cercare un'etica più stringente. E la nostra etica è la coscienza dei propri limiti, il riconoscimento dell'integrità della nostra coscienza, deve potersi leggere nei nostri comportamenti, nel nostro fare, nelle nostre parole, nei nostri gesti. Chi soffre, capisce se chi gli sta accanto ha un'etica.

**Parla di codici etici?**

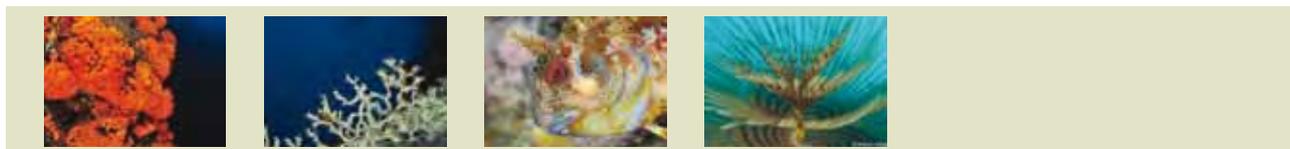
I codici etici nelle professioni sono importanti. Ma non bastano. È necessaria l'etica come professione. Anche per la cura del malato. Dovremmo diventare tutti dei professionisti dell'etica. Le nostre competenze devono servire per il rinnovamento del nostro fare. Chi ci incontra deve trovare in noi questa profondità.

**Cultura, responsabilità, etica, libertà... Come riassumere?**

Direi: conoscere per essere più responsabili. Nelle lingue orientali, conoscere significa amare. La forma più alta di libertà è utilizzare le proprie conoscenze per andare incontro alle persone, amarle, aiutarle. Vivere per gli altri nella propria professione è la forma più alta della libertà.

**Una speranza?**

La speranza oggi si coniuga con progetti che pongano al centro la persona. Ha il volto delle politiche sociali. Non dimenticandoci che ogni esistenza è iscritta nel registro del possibile. Vogliamo che la speranza cresca: la vostra professione dà speranza. Lavorate per questo. Con coraggio, con cuore. Mettetecelo nell'operare. Di questo ha bisogno la nostra società, di questo hanno bisogno le persone.



# Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica editoriali, articoli originali, rassegne e casi clinici su argomenti di prevenzione, clinica, terapia e organizzazione sanitaria nel campo del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche. Apposite rubriche sono dedicate a clinica, terapia e complicanze del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche, ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, transazionale, educazione terapeutica, metodologia e formazione, la ricerca di AMD, raccomandazioni, standards e linee guida, documenti di consenso e raccomandazioni dei gruppi di studio intersocietari di AMD, attualità e commenti alla letteratura scientifica, organizzazione e modelli assistenziali, normativa e politica sanitaria, news dal web, vita associativa AMD, attività delle Sezioni Regionali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste e non devono essere stati precedentemente pubblicati. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute ed in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini.

Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere fatta esplicita menzione all'autorizzazione dei Comitati Etici locali per gli studi di intervento.

## Norme generali

*Lavori originali:* il testo dei Lavori originali, in lingua italiana, deve essere così composto.

**Pagina iniziale:** titolo del lavoro in italiano e in inglese in caratteri maiuscolo, cognome e iniziale del nome degli Autori, Enti di appartenenza di ciascun Autore, indirizzo per la corrispondenza (inclusi: e-mail, telefono e nome del referente), parole chiave in numero massimo di 5, in italiano e in inglese; **seconda pagina:** riassunto in italiano e in inglese di non più di 250 parole, contenente gli scopi del lavoro, indicazioni sulla casistica, gli endpoint principali o secondari, breve sintesi dei risultati e una frase per le conclusioni;

**testo:** il testo del lavoro non deve superare le 30.000 battute, tabelle incluse, deve prevedere una introduzione, scopo del lavoro, metodologia e descrizione della casistica, risultati, conclusioni, Figure (numerata in sequenza con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia; in formato tiff o jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di 100 mm), Tabelle (numerata con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia), eventuali ringraziamenti, e bibliografia (non deve superare le 30 voci).

Figure e tabelle vanno inserite in file a parte.

### *Esempi di corretta citazione bibliografica*

Riviste o articoli: Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A, et al. Endothelial progenitor cells and the metabolic paradox. *Diabetes Care* 29: 714-16, 2006.

Libri: Sackett DL, Richardson WF, Rosenberg EW, Hayes RB. *Evidence-based medicine. How to produce and teach EBM.* Churchill, Livingstone, New York, 1997.

Capitoli di libri o atti di congressi: Goodman RF, Gilson JW. The initiation of insulin treatment in type two diabetes. In: Rodriguez A, Gonzales B eds. *Pathophysiology of diabetes mellitus.* Raven Press pp. 1826-62, New York, 1999.

Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di conflitto di interesse e le eventuali fonti di finanziamento.

**Rassegne:** il testo non deve superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. Il titolo, il riassunto e le parole chiave (non oltre 5) vanno riportate in italiano ed in inglese. La bibliografia va contenuta in massimo 50 voci.

**Casi clinici:** vanno presentati secondo la seguente suddivisione: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnostica differenziale, discussione, trattamento ed eventuale follow-up. Devono contenere fino a 10 voci bibliografiche e una flow-chart diagnostico-terapeutica riepilogativa sotto forma di diagramma di flusso. Il titolo va riportato anche in inglese.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti:** devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50. Titolo, riassunto e parole chiave vanno riportate in italiano e in inglese.

## Invio dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei manoscritti in versione elettronica, Microsoft Word (non vanno utilizzati programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press) per e-mail, all'indirizzo: segreteria@idelsongnocchi.it.

Gli articoli devono essere accompagnati da una **dichiarazione** firmata da tutti gli Autori nella quale si attesti che il lavoro (citare il titolo) è inedito e non sottoposto contemporaneamente ad altra Rivista. Va indicato nella dichiarazione la presenza o assenza di **conflitto di interesse** e un indirizzo di posta elettronica dell'Autore referente per la corrispondenza. I lavori inviati verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione. Il file del lavoro deve essere corredato della foto (formato tessera su fondo chiaro, preferibilmente jpg) e della e-mail dell'autore referente.

## Bozze di stampa

Le bozze di stampa inviate all'Autore devono essere corrette entro 4 giorni. In caso contrario, la Redazione provvederà alla correzione delle bozze senza assumersi alcuna responsabilità nel caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata alla semplice revisione tipografica; le spese per eventuali modifiche del testo verranno addebitate all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita.

La redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista, senza intervenire sui contenuti.

Copie Autore: sono disponibili, su richiesta i file dei lavori in formato pdf.

## Abbonamenti

Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via Michele Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento annuale costa € 41,00 (estero \$ 80). I prezzi indicati sono comprensivi delle spese di spedizione. Si accettano solo rinnovi annuali da gennaio a dicembre. Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite: accredito sul cc postale n. 23190804; - assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17/7/1998.

**Finito di stampare nel mese di maggio 2013.**



## Checklist per la revisione di un lavoro destinato al Giornale di AMD

### ***1<sup>a</sup> Pagina***

	SI	NO
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave (MAX 5) in italiano e inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ***2<sup>a</sup> Pagina (riassunto massimo 250 parole)***

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc..)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ***Testo del lavoro (massimo 30.000 battute)***

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e Metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e Metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione Standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ***Bibliografia (massimo 30 citazioni)***

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>