



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
s.gentile1949@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
Antonio Ceriello (Barcellona)

Vice-Presidente
Nicoletta Musacchio (MI)

Consiglieri
Vincenzo Armentano (NA)
Maria Calabrese (PO)
Francesco Calcaterra (VI)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Giuliana La Penna (PE)
Sergio Leotta (Roma)
Luca Lione (SV)
Maria Chantal Ponziani (NO)
Gaudenzio Stagno (RC)

Segretario
Katherine Esposito (NA)

Presidenti Regionali

Abruzzo: P. Di Bernardino
Basilicata: A. Venezia
Calabria: E. Dal Moro
Campania: A. Botta
Emilia-Romagna: R. Cavani
Friuli-Venezia-Giulia: M.A. Pellegrini
Lazio: R. Giordano
Liguria: A. Agliandolo
Lombardia: A. Cimino
Marche: M. Sudano
Molise: A. Aiello
Piemonte: L. Richiardi
Puglia: T.A.M. Marcone
Sardegna: A. Gigante
Sicilia: B. Nativo
Toscana: F. Baccetti
Umbria: C. Lalli
Veneto: A. Nogara

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
- PDA
- Ricerca clinica, sanitaria e traslazionale
- Vita associativa AMD
- Associazionismo

AMD

il giornale di

Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Editoriale

- *Algoritmi AMD di terapia personalizzata: una survey internazionale*
M. Gallo

Report da Congressi – Farmaci generici

- *Introduzione*
D. Cucinotta
- *Farmaci generici: falsi miti e problemi reali*
A.P. Caputi, A. Russo
- *Farmaci generici ed equivalenza terapeutica nelle malattie cardiovascolari*
M. Cera, A. Margonato
- *Regione Lombardia: prescrizione di farmaci generici nel diabete e outcomes clinici*
R. Trevisan
- *Il valore del farmaco generico per la sostenibilità della spesa nel sistema sanitario italiano*
G.L. Colombo
- *Conclusioni*
G. Marelli

Reviews

- *Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2: natural born runners*
F. Gregorio, M. Sudano, D. Gregorio
- *Update sul meccanismo dell'inibizione della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e sulle possibili ricadute nell'uso clinico delle gliptine*
C.B. Giorda
- *Inquadramento nutrizionale della persona con diabete*
M. Parillo

Articoli originali

- *Analisi della degenza media e della mancata segnalazione di malattia in pazienti diabetici ricoverati nell'anno 2012*
A. Aglialoro, P. Landa, P. Colangelo, R. Guido, M. Patrone, A. Corsi

Editorial

- *AMD personalized therapy algorithms: an international survey*
M. Gallo

Report from Congresses – Generic drugs

- *Introduction*
D. Cucinotta 7
- *Generic drugs: false myths and actual problems*
A.P. Caputi, A. Russo 7
- *Generic drugs and therapeutic equivalence in cardiovascular disease*
M. Cera, A. Margonato 13
- *Lombardy Region: prescription of generic drugs in diabetes and clinical outcomes*
R. Trevisan 16
- *The generic drug for the sustainability of Italian healthcare system*
G.L. Colombo 20
- *Conclusions*
G. Marelli 23

Reviews

- *Ancestral lifestyle and evolutionary mismatch. Part 2: natural born runners*
F. Gregorio, M. Sudano, D. Gregorio 24
- *Update on the mechanism of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and possible effects in clinical use of gliptins*
C.B. Giorda 33
- *Nutritional assessment of people with diabetes*
M. Parillo 38

Original Articles

- *Analysys of mean duration of hospital stay and missed diabetes registration in patients admitted in the year 2012*
A. Aglialoro, P. Landa, P. Colangelo, R. Guido, M. Patrone, A. Corsi 43

Esperienze di Diabetologia clinica		Clinic Diabetology Experiences	
• <i>Trattamento long-term (12 mesi) con armolipid plus nel dislipidemico non-diabetico e nel diabetico tipo 2 dislipidemico, entrambi in sovrappeso</i>	M.C.Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro	• <i>Long-term treatment (12 months) with armolipid plus in obese dislipidemic non-diabetic people and in obese type 2 diabetic dislipidemic patients</i>	M.C.Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro
			47
<hr/>		<hr/>	
Newsletter Annali e Rete di Ricerca AMD		Newsletter Annals and Research Network AMD	
• <i>Newsletter Rete di Ricerca n. 22</i>		• <i>Newsletter Research Network AMD n. 22</i>	50
<hr/>		<hr/>	
News dalla letteratura		News from Scientific Literature	
• <i>Subito! News</i>		• <i>Subito! News</i>	
<i>Arrivare subito al servizio di diabetologia migliora gli esiti e riduce le complicanze anche nei diabetici anziani</i>	V. Manicardi	<i>An early referral to Diabetes Unit improves outcomes and reduce complications even in elderly diabetics</i>	V. Manicardi
			53
• <i>News tematiche</i>		• <i>Topic News</i>	
M. Gallo		M. Gallo	54



Cari Amici,

Da oggi è disponibile sul sito istituzionale www.aemmedi.it l'elenco dei nuovi indicatori File Dati AMD 2014.

La definizione dei nuovi indicatori si è resa necessaria per rispondere ai bisogni della diabetologia di misurare al meglio la qualità assistenziale nel nostro paese.

Tali strumenti ci permetteranno anche di descrivere più adeguatamente il nostro operato a livello locale e potranno diventare così straordinario strumento per il governo clinico della diabetologia nelle nostre realtà. Saremo grazie a questi nuovi indicatori, in termini di produzione scientifica, inoltre in grado di fornire alla comunità diabetologica internazionale risposte maggiormente adese alle esigenze mutate in questi ultimi anni della nostra disciplina, vedi ad esempio la personalizzazione degli obiettivi terapeutici.

Questi nuovi indicatori sono frutto soprattutto del lavoro degli amici Antonino Cimino, Illidio Meloncelli, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi e Giacomo Vespasiani che desidero ringraziare a nome di tutta la nostra Società Scientifica. La qualità del lavoro da loro svolto è testimoniato dalla adozione da parte dell'International Diabetes Federation di 18 dei nostri indicatori per la valutazione della qualità della assistenza diabetologica nel mondo.

Augurandomi che ognuno di noi possa trovare negli Annali sostegno e stimolo di miglioramento nella propria attività clinica, vi confermo l'impegno di tutto il nuovo gruppo di coordinamento Annali per far sì che tale iniziativa sia sempre di più il cuore che pulsa della nostra Società.

Paolo Di Bartolo

In copertina (in senso orario dall'alto): Stella marina su *Posidonia oceanica*, Stella di rena, Gorgonie rosse e stella corazzata, Stella marina rossa (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 marco.gargiulo@novartis.com

Algoritmi AMD di terapia personalizzata: una survey internazionale



M. Gallo (a nome del Gruppo Terapia Personalizzata di AMD)
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SC Endocrinologia Oncologica DU, AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Automonitoraggio glicemico, Farmaci ipoglicemizzanti, indagine

Key words: Type 2 diabetes mellitus, Personalized therapy, Therapeutic algorithm, Self-monitoring blood glucose, Hypoglycemic drugs, Survey AMD

Il Giornale di AMD, 2014;17:5-6

L'aumentata disponibilità di opzioni farmacologiche, negli ultimi anni, ha reso la gestione terapeutica del diabete di tipo 2 più complessa e controversa, inducendo varie società scientifiche a emanare propri algoritmi e linee-guida con differenze più o meno pronunciate in termini di obiettivi glicemici e di caratteristiche privilegiate (sicurezza, efficacia, costi, ecc.)⁽¹⁻³⁾. Sempre maggiore attenzione è stata giustamente rivolta ad aspetti fondamentali della terapia antidiabetica, quali la sicurezza e i potenziali effetti avversi dei diversi farmaci; a ciò si è aggiunta la lezione appresa da famosi trial, i quali hanno documentato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto (e in tempi rapidi) nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari. Anche in diabetologia, come in altri settori della Medicina, è andato conseguentemente diffondendosi il concetto di personalizzazione delle scelte gestionali, tanto che numerose società scientifiche pongono oggi l'accento su approcci individualizzati o "patient-centered"^(1,4-5).

Già alla fine del 2009, AMD aveva identificato come obiettivo la realizzazione di una proposta di algoritmo di terapia personalizzata per il diabete di tipo 2, tenendo specificamente in considerazione la situazione italiana e volta a proporre indicazioni terapeutiche specifiche, non solo settorializzazioni dei pazienti o raccomandazioni generiche basate sulle caratteristiche dei farmaci. Era quindi stato costituito un Gruppo di Lavoro specifico che in questi anni ha lavorato all'elaborazione di algoritmi dedicati, pubblicati on-line nella loro veste originaria nel 2011⁽⁶⁾.

L'impalcatura concettuale di questi Algoritmi è costituita dalla fenotipizzazione dei pazienti, dalla personalizzazione degli obiettivi, da un utilizzo razionale dell'automonitoraggio glicemico, nonché dalla scelta dei farmaci in base al fenotipo e ai profili glicemici individuali. Nella scelta di un antidiabetico rispetto a un altro, la decisione non è guidata solo da criteri di efficacia, ma anche dalle proprietà farmacodinamiche, dal profilo di sicurezza, dai costi e dall'esperienza maturata nel tempo con tale farmaco, considerando in ogni caso le importanti differenze presenti tra le varie molecole all'interno di una stessa classe. La decisione di privile-

giare la diffusione sul web (mutuata dall'esempio delle linee guida finlandesi, pionieristiche in questo senso⁽⁴⁻⁵⁾, ha fin dall'inizio avuto lo scopo di offrire uno strumento interattivo, semplificato nella veste grafica e fruibile nell'assistenza quotidiana da qualsiasi postazione connessa alla rete⁽⁷⁾.

Intendendo fungere da strumento pratico capace di contribuire a superare l'inerzia terapeutica, gli algoritmi AMD (primi in questo senso) sono attualmente disponibili anche come App, scaricabile gratuitamente da ogni medico e quindi utilizzabili (attraverso smartphone e tablet) persino in assenza di una connessione alla rete⁽⁸⁾. Grazie poi al patrocinio e alla collaborazione con la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), l'ultima versione degli Algoritmi si propone quale strumento di condivisione culturale e clinica fra specialisti e medici di medicina generale, nella logica della gestione integrata e del sempre maggior coinvolgimento dell'assistenza territoriale di base di fronte al crescente numero di individui con diabete.

Punto di forza degli algoritmi AMD, in questi anni, è stato il continuo aggiornamento, dettato dalla disponibilità di nuovi studi o documenti sul tema (linee guida, position statement, consensus internazionali ecc.), ma anche dalla commercializzazione di nuovi farmaci e dalla variazione delle indicazioni terapeutiche di altri. Nell'ultimo aggiornamento, per esempio, disponibile on-line⁽⁹⁾, sono stati modificati gli obiettivi glicemici post-prandiali sulla base delle ultime indicazioni IDF⁽¹⁰⁾, è stato introdotto un algoritmo iniziale per i pazienti intolleranti alla metformina, sono stati aggiunti gli inibitori del SGLT-2 e modificate le indicazioni d'impiego dei farmaci incretinici nell'insufficienza renale cronica, introducendo infine suggerimenti specificamente dedicati alla personalizzazione della terapia insulinica.

Negli ultimi anni sono stati effettuati sforzi rilevanti per dare un'adeguata visibilità nazionale e internazionale agli Algoritmi AMD⁽¹¹⁻¹³⁾, anche attraverso i riconoscimenti ottenuti dalla collaborazione con l'IDF.

Consapevoli del fatto che l'aggiornamento degli Algoritmi deve essere un processo costante e continuo, il Gruppo di Lavoro è attento a recepire le novità derivanti

dall'evoluzione delle conoscenze scientifiche, attraverso le usuali fonti di aggiornamento. I miglioramenti più importanti, tuttavia, potranno derivare solamente dal contributo critico di tutti i Medici che vorranno testarli nella loro attività clinica quotidiana, segnalandone pregi e criticità. AMD crede talmente nell'utilità di questo feedback da aver investito in un'iniziativa di advertising on-line senza precedenti per la nostra Associazione: per tutto il mese di dicembre 2013, la homepage della versione web della prestigiosa rivista *Diabetes Care* (<http://care.diabetesjournals.org>) ha ospitato dei banner pubblicitari che invitavano i lettori di tre continenti (Europa, Nord America e Asia) a visitare il sito degli Algoritmi, partecipando a una survey on-line di pochi minuti per esprimere la propria opinione sull'utilità e le criticità degli stessi (Figura 1). Lo scopo era farne valutare, attraverso occhi internazionali, l'applicabilità nella pratica clinica, raccogliendo suggerimenti per gli aggiornamenti futuri. Parallelamente, è stata promossa un'iniziativa di sensibilizzazione di tutti i soci di AMD attraverso SMS, banner pubblicitari sui siti istituzionali e promozione nei convegni dell'Associazione, per un coinvolgimento effettivo degli utenti reali degli Algoritmi.



Figura 1. Homepage della versione web di *Diabetes Care* (<http://care.diabetesjournals.org>) che ha ospitato dei banner della survey online.

La Survey si è appena conclusa e l'analisi dei risultati non ancora iniziata, ma ci si augura che possa contribuire, nel suo piccolo, a migliorare la gestione personalizzata della terapia del diabete di tipo 2.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia

in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 55: 1577-96, 2012.

2. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2012) Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>. Ultimo accesso: 24 dicembre 2013.

3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract*. 19: 536-57, 2013.

4. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline (2009) Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. http://www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html. Ultimo accesso: 24 dicembre 2013.

5. Virkamäki A, Saltevo J. Finnish Current Care Guideline for Diabetes: interactive approach to improve individualised treatment. *Diabetologia*. 54: 1264-5, 2011.

6. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther*. 14: 373-8, 2012.

7. Esposito K, Gentile S, Candido R, De Micheli A, Gallo M, Medea G, Ceriello A; Associazione Medici Diabetologi. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: evidence and uncertainty. *Cardiovasc Diabetol*. 12:81. doi: 10.1186/1475-2840-12-81, 2013.

8. <https://itunes.apple.com/it/app/algoritmi-per-la-terapia-personalizzata/id569504087?mt=8>. Ultimo accesso: 24 dicembre 2013.

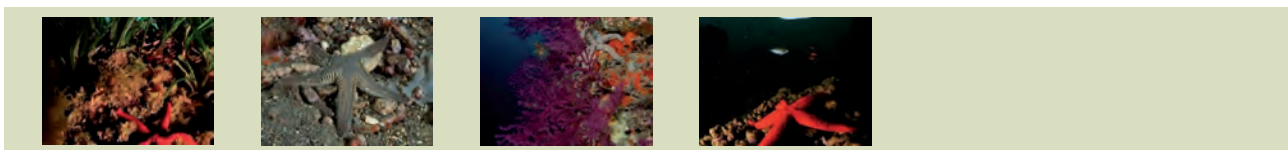
9. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 – versione maggio 2013. AMD, Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata. http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/. Ultimo accesso: 24 dicembre 2013.

10. International Diabetes Federation 2009 Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. www.idf.org/guidelines/self-monitoring. Ultimo accesso: 24 dicembre 2013.

11. Ceriello A, Gallo M, Gentile S, Giorda CB, De Micheli A, on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). To what extent is the new position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 'personalised'? *Diabetologia*. 55: 2853-285, 2012.

12. Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Does personalized diabetology overcome clinical uncertainty and therapeutic inertia in type 2 diabetes? *Endocrine*. 44: 343-5. doi: 10.1007/s12020-013-9918-x, 2013.

13. Gallo M, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gentile S, Ceriello A, on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). Personalizing initial therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: a step forward? *Lancet Diabetes & Endocrinology* (in press).



Farmaci generici nel diabete e nella prevenzione cardiovascolare*

Introduzione



D. Cucinotta

cucinotd@unime.it

Dipartimento di Medicina Interna. Università degli Studi di Messina

Pur rappresentando una realtà in notevole espansione, l'uso dei farmaci generici in Italia è ancora oggi nettamente inferiorerispetto a quello degli altri paesi occidentali e questo può rappresentare un limite alle politiche di contenimento della spesa sanitaria in generale e farmaceutica in particolare. La terapia del diabete mellito non fa eccezione: anche in questo ambito l'impiego di farmaci generici è piuttosto contenuto ed è limitato ad alcune molecole, quali la metformina, di per sé a basso costo. Inoltre nel nostro paese non è ancora invalso l'uso dei farmaci biosimilari, che sono gli equivalenti dei generici nell'ambito dei farmaci biotecnologici, quali le insuline umane e gli analoghi, che rappresentano una delle principali voci di spesa per la cura del diabete.

Uno dei motivi alla base del ridotto utilizzo dei farmaci generici è certamente rappresentato da una scarsa conoscenza delle loro caratteristiche, dovuta anche al fatto che essi non godono dellamassiccia informazione scientifica che accompagna i farmaci coperti da brevetto. In particolare è frequente, non solo tra i pazienti ma anche tra i medici, la convinzione che la loro efficacia sia inferiore a quella dei farmaci "originatori" e la loro sicurezza non sia adeguatamente testata.

Da queste considerazioni è nata l'idea di inserire, per la prima volta, nell'ambito del programma scientifico di un congresso nazionale di AMD una tavola rotonda che facesse un po' di chiarezza in questo campo e a tale scopo è stato chiesto il contributo di illustri colleghi, che hanno una qualificazione indiscussa e una competenza specifica: Achille Caputi, farmacologo tra i massimi esperti del settore, che tratteggerà le luci e le ombre del problema; Alberto Margonato, cardiologo, che amplierà gli orizzonti alle problematiche dell'uso dei generici nella prevenzione cardiovascolare; Roberto Trevisan, diabetologo, che ha seguito in Lombardia un ampio progetto di farmaco-epidemiologia che riguarda anche il diabete e, infine, Giorgio Colombo, farmacoeconomista, che affronterà l'aspetto cruciale del contenimento dei costi.

L'augurio del sottoscritto e dell'altro coordinatore della tavola rotonda, Giuseppe Marelli, è che questa prima esperienza in ambito congressuale AMD possa portare un contributo di chiarezza in un contesto ancora molto discusso e che rappresenti uno strumento per migliorare la attività clinica quotidiana del Diabetologo.

Farmaci generici: falsi miti e problemi reali



A.P. Caputi, A. Russo

caputi@unime.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università degli Studi di Messina

Parole chiave: Diabete, Generici, Aderenza, Costi

Key words: Diabetes, Generics, Adherence, Costs

Riassunto

In Italia i costi della spesa farmaceutica a carico del Sistema Sanitario Nazionale non sono aumentati dal 2007 al 2011, grazie al copayment (compartecipazione del paziente) e all'uso dei generici. Per sostenere l'aumento dei costi, i pazienti spesso riducono o interrompono l'assunzione dei farmaci il che comporta conseguenze potenzialmente gravi, aumento delle visite mediche e dei ricoveri ospedalieri.

Questo è un problema importante, in particolare in pazienti con redditi bassi e con patologie croniche e che assumono più farmaci. Pertanto, l'impiego dei generici svolge un ruolo importante in pazienti affetti da patologie croniche, come il diabete. Tuttavia in Italia le Regioni i cui cittadini hanno il più basso reddito sono quelle che presentano la prescrizione più elevata, il costo per molecola più alto, l'incidenza del ticket maggiore e l'impiego di farmaci generici più basso.

Il numero di pazienti affetti da diabete è in aumento a livello mondiale. Quantificare la prevalenza del diabete è importante per consentire una corretta utilizzazione delle risorse. I costi sono associati soprattutto al consumo di farmaci. In Italia la prescrizione di farmaci per il diabete non sempre comporta una riduzione delle complicanze. Nella Regione Sicilia, ad esempio, nonostante che la prescrizione per farmaci per il diabete sia quella più elevata della nazione si osserva la più alta percentuale di ricoveri per complicanze!

* Tavola rotonda tenutasi al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Poichè gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che i generici hanno una simile biodisponibilità, efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci branded, nonché assicurano la stessa aderenza alla terapia, la sostituzione di farmaci di marca con gli equivalenti potrebbe ridurre drasticamente i costi sanitari.

Summary

In Italy the costs of pharmaceutical care on National Health Service did not increase from 2007 to 2011, because of copayment (the price paid by a patient for a prescription) and use of generics.

To deal with increased copayment, patients often reduce or stop taking their medicines and this can have potentially serious health consequences, increased visits to the doctor and hospitalizations.

This is an important issue, particularly in patients on low incomes and with chronic medical conditions taking multiple medications. So, use of generics plays an important role in patients affected by chronic disease, such as diabetes. However in Italy the Regions with low incomes are those with higher prescriptions, cost for molecules, copayment and lower use of generic drugs.

The number of patients affected by diabetes is increasing worldwide due to population growth, aging, urbanization, and increasing prevalence of obesity and physical inactivity. Quantifying the prevalence of diabetes is important to allow correct allocation of resources. The costs are associated particularly with drugs. In Italy for instance Sicily Region is that where the number of drug prescription for diabetes is the highest. In front of this phenomenon, however, it has been observed the highest number of hospitalization for diabetes complications!

Since bioequivalence studies have shown that generics have similar bioavailability, efficacy and safety compared branded drugs, equivalent substitution could decrease healthcare costs dramatically. Accordingly, when a generic equivalent becomes available, substitution should be considered to achieve the economic benefits.

Premessa

In Italia la spesa per farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) non è aumentata dal 2007 al 2011 (12.712 milioni di euro nel 2007 versus 12.387 milioni di euro nel 2011)⁽¹⁾ (Tabella 1, frecce), pur essendo aumentata la prescrizione dei farmaci del 12.5%. Si è infatti passati da 856 DDD (*defined daily dose, ossia la dose media giornaliera consigliata dal Ministero della Salute e riportata sul foglietto illustrativo per la singola sostanza*) per 1000 abitanti/die nel 2007 a 963 DDD per 1000 abitanti/die nel 2011.

Inoltre, il costo del ticket è aumentato passando da 539 milioni di euro nel 2007 a 1.337 milioni di euro nel 2011 (Tabella 1).

La spesa per farmaci è quindi stata contenuta, sia perché in parte scaricata sul cittadino (aumento del ticket), sia perché si è assistito ad una riduzione del prezzo dei farmaci cui le aziende farmaceutiche sono state costrette a causa della concorrenza dei farmaci generici.

Tabella 1. Spesa farmaceutica territoriale di classe A-SSN: confronto 2007-2011⁽¹⁾.

	2007 (milioni)	2008 (milioni)	2009 (milioni)	2010 (milioni)	2011 (milioni)
Classe A-SSN →	12.712	12.724	12.928	12.985	12.387 ←
Ticket	539	647	862	998	1.337
Sconto	680	694	872	1.016	1.028
Spesa netta	11.493	11.383	11.193	10.971	10.023
Numero Ricette	525	553	572	587	590
Numero Confezioni	977	1.022	1.054	1.080	1.089
DDD/1000 ab die	856	896	934	956	963

La spesa del farmaco però si è scaricata in modo diverso sui cittadini. Infatti la loro compartecipazione (ticket) è diverso da Regione a Regione (Tabella 2).

Quanto la compartecipazione alla spesa abbia però inciso sull'acquisto dei farmaci e sulla aderenza alle terapie, in particolare di quelle croniche, non è dato sapere, perché studi all'uopo non sono stati ancora condotti in Italia. Quelli condotti in altri paesi hanno evidenziato che se da un lato la compartecipazione può ridurre la

Tabella 2. Spesa farmaceutica territoriale 2011 per i farmaci di classe A-SSN⁽¹⁾.

	Spesa netta pro capite	Spesa lorda pro capite	Ticket pro capite
Piemonte	152,3	182,0	15,8
Valle d'Aosta	151,8	175,7	10,4
Lombardia	150,7	191,9	23,9
P.A. Bolzano	119,3	149,0	17,9
P.A. Trento	142,0	162,2	7,5
Veneto	138,8	177,6	24,1
Friuli VG	160,2	187,2	11,2
Liguria	155,6	188,3	17,7
E. Romagna	144,3	170,2	12,7
Toscana	143,3	167,7	11,7
Umbria	153,3	180,9	14,0
Marche	161,4	190,0	13,5
Lazio	191,0	234,4	23,3
Abruzzo	182,0	221,9	21,7
Molise	168,9	206,1	22,9
Campania	179,9	232,0	→ 32,4
Puglia	187,4	235,0	→ 28,7
Basilicata	167,1	197,1	15,0
Calabria	189,0	231,2	23,9
Sicilia	199,7	258,1	→ 35,9
Sardegna	196,9	229,0	13,4
Italia	165,3	204,3	→ 22,1
Nord	147,9	182,5	19,3
Centro	168,6	202,6	17,5
Sud e Isole	188,0	236,5	28,7

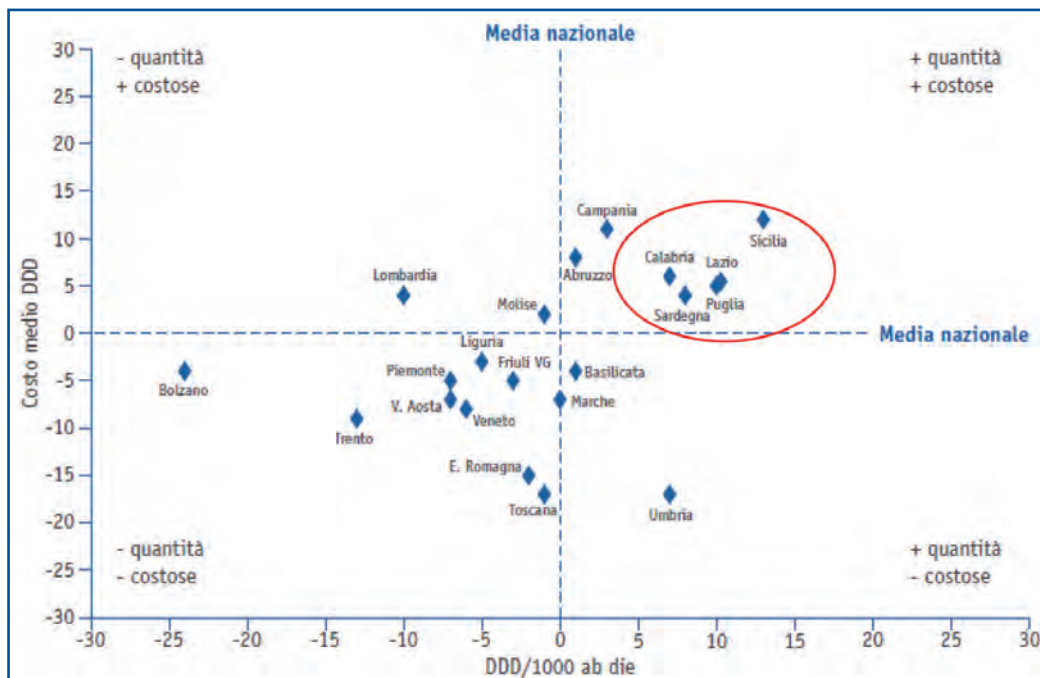


Figura 1. Variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali nel 2011 per quantità, costo medio di giornata di terapia⁽¹⁾.

spesa per farmaci, al tempo stesso esercita un effetto negativo sui pazienti con redditi bassi e con patologie croniche concomitanti che prevedono l'assunzione di più farmaci e ciò comporta un aumento delle visite mediche ed un numero maggiore di ricoveri ospedalieri⁽²⁻⁶⁾.

In questo contesto è stato anche dimostrato come l'uso dei generici in pazienti con patologie croniche assicuri la stessa aderenza alla terapia ed un'aderenza talvolta maggiore di quella ottenuta a seguito dell'uso del farmaco originator⁽⁷⁾.

Il problema del ticket e del possibile contenimento della spesa è ancor più importante se si considera quanto riportato dall'OsMed (Figura 1). Infatti, riportando come fa l'OsMed su un sistema di assi cartesiani i consumi farmaceutici territoriali in termini di costo medio per DDD e prescrizione dei farmaci (come DDD per 1000 abitanti/die), è evidente uno scostamento dalla media nazionale di alcune regioni (Sicilia, Lazio, Puglia, Calabria e Sardegna) caratterizzate da: percentuale di prescrizioni maggiore, costo per DDD e costo del ticket più elevati. Il tutto proprio nelle Regioni con reddito pro capite inferiore.

Diabete e prescrizione di antidiabetici in Italia

Il diabete è una patologia cronica, la cui prevalenza sta aumentando a livello mondiale a causa della crescita e dell'invecchiamento della popolazione, dell'urbanizzazione e dell'aumento della prevalenza di obesità e della sedentarietà. Quantificare la prevalenza del diabete, ora e in futuro, è importante per consentire una

pianificazione razionale e una corretta ripartizione delle risorse⁽⁸⁾.

Nella gestione di un paziente affetto da diabete, l'attuale trattamento utilizza un approccio multifattoriale tra cui il controllo della glicemia, della pressione arteriosa e dei lipidi e migliorando lo screening per patologie microvascolari. I costi associati alla patologia diabetica quindi sono da attribuire non solo alla prescrizione dei farmaci, ma anche alle possibili complicanze, alle consulenze specialistiche ed ai ricoveri ospedalieri⁽⁹⁾.

E non vi è dubbio che l'aderenza alla terapia farmacologica nel management del soggetto affetto da diabete svolga un ruolo fondamentale.

Secondo quanto riportato dal Rapporto OsMed 2011⁽¹⁾, è stata osservata anche una notevole variabilità prescrittiva di farmaci antidiabetici in termini di DDD nelle varie regioni italiane. Infatti, si passa da 38,6 DDD/1000 abitanti/die della Provincia Autonoma di Trento a 77,3 (più del doppio) della Sicilia (Tabella 3, Figura 2).

Sempre nel Rapporto OsMed 2011⁽¹⁾, riportando su un sistema di assi cartesiani il costo medio per DDD e la prescrizione dei farmaci antidiabetici (in termini di DDD per 1000 abitanti per giorno) (Figura 3), si osserva che in alcune regioni non è presente soltanto una percentuale maggiore di prescrizioni (Campania e Abruzzo ed addirittura circa il 50% in più in Sicilia) ma anche un costo maggiore della spesa per DDD (superiore al 30% rispetto alla media nazionale per Abruzzo e Sicilia).

All'aumentata prescrizione ed all'aumentato costo (come nel caso della Sicilia) purtroppo non corrisponde un miglioramento degli outcome (ad esempio una

Tabella 3. Confronto dell'andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die territoriali per i farmaci antidiabetici di classe A (periodo 2003-2011)⁽¹⁾.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Piemonte	41,4	42,9	44,3	46,8	48,6	50,5	52,8	50,1	48,3
Valle d'Aosta	37,0	40,0	41,8	44,0	46,2	47,3	48,8	50,0	49,4
Lombardia	39,4	41,2	42,5	44,3	45,7	47,7	49,2	49,9	50,1
P.A. Bolzano	27,1	28,4	29,8	31,0	31,4	31,7	33,1	37,5	38,9
P.A. Trento	32,1	34,4	35,4	36,4	36,8	37,5	38,0	38,6	38,6
Veneto	40,3	41,5	42,2	43,5	44,3	45,4	46,2	46,9	45,6
Friuli VG	34,6	36,4	37,9	40,7	42,8	44,8	46,5	50,2	51,0
Liguria	41,0	42,1	43,7	44,4	44,8	45,2	44,9	44,6	43,2
E. Romagna	37,2	37,7	37,2	38,0	39,1	39,7	40,8	41,6	41,0
Toscana	42,4	43,7	44,9	46,8	47,6	48,7	48,7	49,3	48,9
Umbria	43,4	44,7	45,8	47,8	48,4	48,7	48,8	49,1	48,9
Marche	36,4	37,4	38,6	39,2	40,0	40,8	41,5	42,3	42,4
Lazio	52,1	54,5	56,8	64,2	58,0	57,0	57,2	58,4	56,3
Abruzzo	46,1	48,6	49,8	54,8	56,1	58,9	58,8	61,6	61,2
Molise	41,9	45,1	44,0	51,0	51,1	52,8	53,8	51,5	49,8
Campania	52,7	54,4	56,6	59,3	60,3	61,9	62,9	62,8	60,1
Puglia	49,4	51,6	54,1	58,3	60,2	63,3	65,3	65,4	59,9
Basilicata	49,2	51,4	53,4	56,6	58,2	60,2	60,6	58,2	58,0
Calabria	48,6	48,5	55,2	59,4	61,8	66,6	67,1	67,2	61,8
Sicilia	62,1	65,2	67,4	71,2	72,6	74,0	74,7	76,9	77,3
Sardegna	50,1	48,8	49,5	51,6	51,7	52,1	53,0	54,9	55,3
Italia	45,1	46,7	48,3	51,1	51,7	53,1	54,0	54,6	53,3

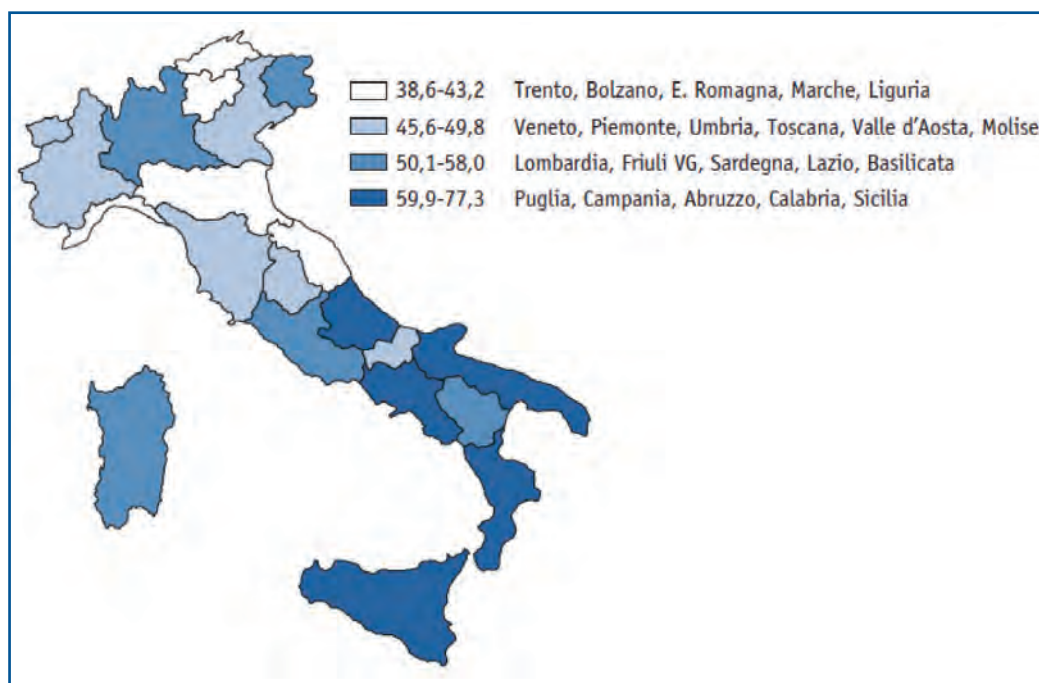


Figura 2. Distribuzione in quartili del consumo territoriale di antidiabetici nel 2011⁽¹⁾.

riduzione delle complicanze del diabete, come l'amputazione del piede) o un decremento delle ospedalizzazioni. Come riportato nell'ultimo Report dell'Italian Diabetes Barometer⁽¹⁰⁾, nell'anno 2009 è stato osservato che in Sicilia, sempre a fronte di un maggiore consumo

di farmaci antidiabetici, il tasso di ospedalizzazione per complicanze è addirittura superiore rispetto a quanto osservato nel resto d'Italia: tasso di ospedalizzazione per diabete non controllato pari a 25,98 per 100.000 abitanti in Italia e 46,89 in Sicilia; tasso di ospedalizzazione

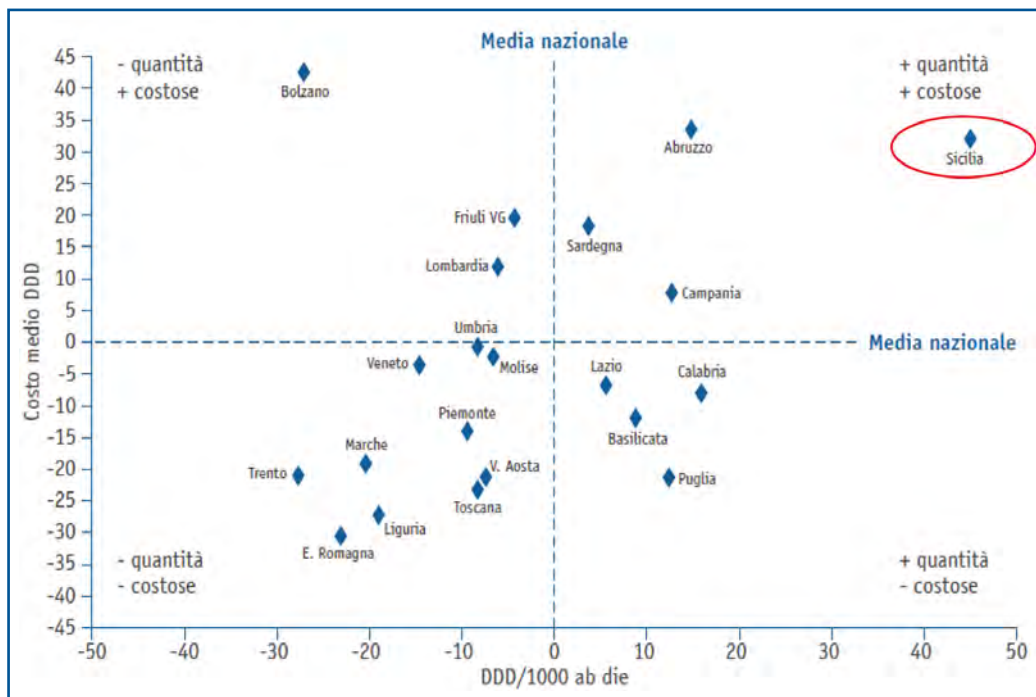


Figura 3. Variabilità regionale del consumo territoriale di antidiabetici nel 2011 per quantità e costo medio di giornata di terapia⁽¹⁾.

per diabete con complicanze a 39,32 in Italia e 54,75 in Sicilia; amputazione arto inferiore in pazienti diabetici 13,22 in Italia e 18,12 in Sicilia (Figura 4).

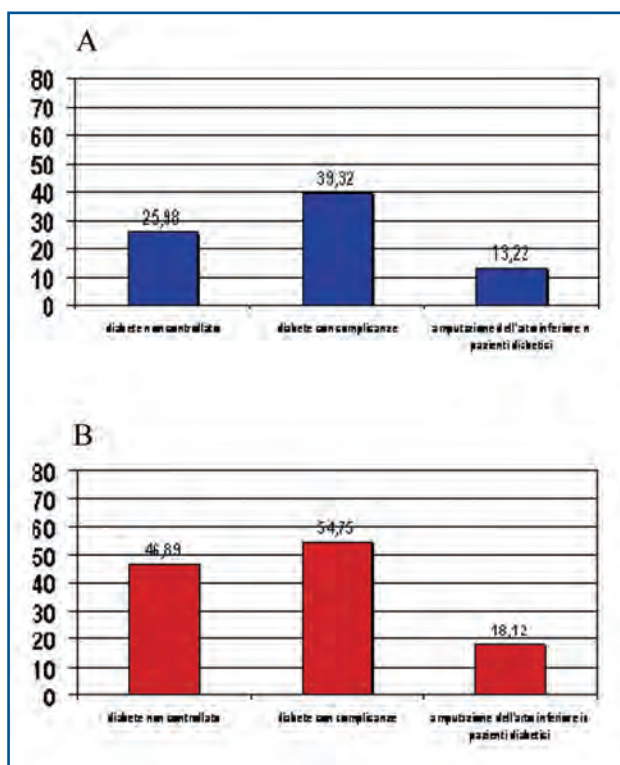


Figura 4. Anno 2009: tassi di ospedalizzazione (per 100.000 abitanti) per diabete non controllato, diabete con complicanze, amputazione all'arto inferiore in pazienti diabetici in Italia (A) ed in Sicilia (B)⁽¹⁰⁾.

Ruolo dei generici nel diabete

A fronte dei suddetti consumi e dell'inevitabile costo che la gestione del paziente affetto da diabete comporta, una scelta possibile di "contenimento della spesa" è rappresentata dall'utilizzo dei farmaci bioequivalenti.

Come è noto, infatti, dopo la scadenza del brevetto, altre ditte farmaceutiche possono entrare in commercio con versioni generiche dello stesso principio attivo, il che di solito determina una forte competizione economica ed una sostanziale riduzione dei prezzi dei farmaci originatori.

Dal momento che i dati dei trial clinici sulla sicurezza e sull'efficacia del principio attivo sono già disponibili per il farmaco originatore, non è necessario condurre questi studi lunghi e costosi per i generici, bastando, come richiesto dalle autorità regolatorie, solo studi di bioequivalenza.

Non esistendo un metodo diretto, statisticamente valido per dimostrare l'uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza debbono dimostrare l'assenza di una differenza rilevante attraverso la stima di una differenza minima ammissibile ("essential similarity") in due o tre parametri farmacocinetici. In presenza di essential similarity e tenendo presente che la concentrazione plasmatica del principio attivo deve essere direttamente correlata ai suoi effetti clinici⁽¹¹⁾, i generici vengono autorizzati all'immissione in commercio.

Se due prodotti hanno un'equivalente biodisponibilità, si ritiene che avranno gli stessi effetti terapeutici.

Come anticipato sopra, per valutare la bioequivalenza, vengono misurati alcuni parametri farmaco-

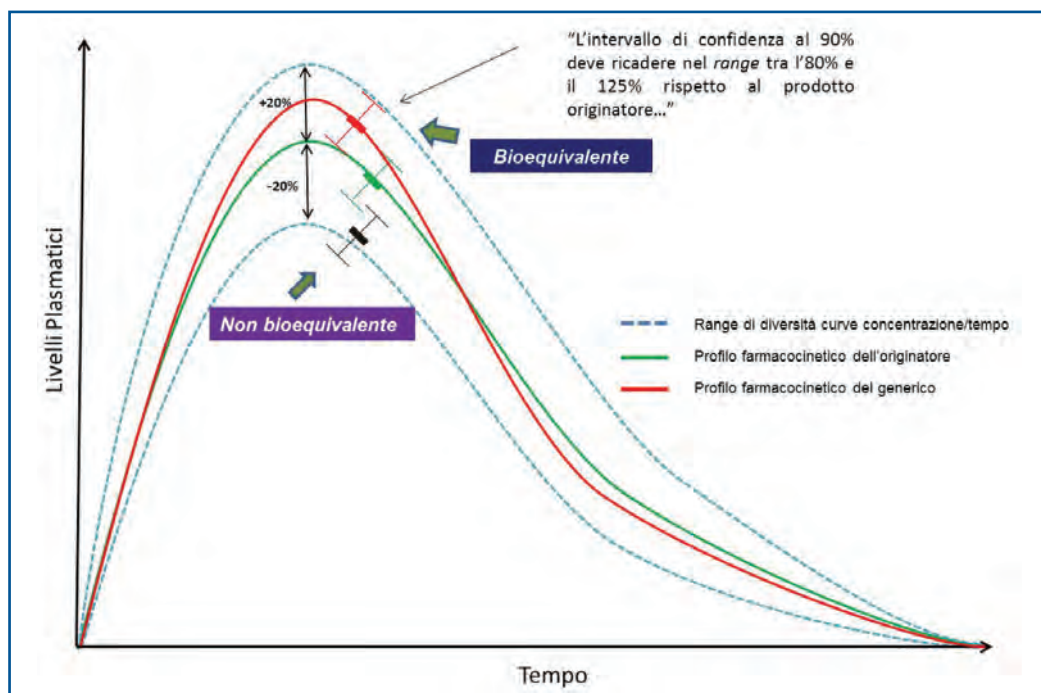


Figura 5. Esempi di curve di profili farmacocinetici di due farmaci.

cinetici (*area under the concentration time curve*, AUC, e *maximum plasma concentration*, Cmax) (Figura 5). Uno studio di bioequivalenza prevede che il farmaco originatore e quello che si vuole dimostrare bioequivalente (test) vengano somministrati alla dose più elevata a due gruppi di volontari sani (di norma 12-36, maschi e femmine, a digiuno o dopo un pasto) in maniera crossover: il gruppo di volontari che ha assunto l'originatore, dopo un prestabilito periodo senza farmaco (wash-out), assume la stessa dose del test e l'altro gruppo che ha ricevuto il test assume l'originatore. A tempi prestabiliti dopo l'assunzione dell'originatore e del test vengono effettuati prelievi di sangue ed in ciascun campione viene valutata la concentrazione di farmaco. Si costruiscono in tal modo delle curve che rappresentano la cinetica del farmaco.

Per lo stesso paziente saranno quindi disponibili due curve (una rappresentativa del comportamento del farmaco *originator* ed una del farmaco test) che rappresenteranno la variabilità della stessa dose del farmaco test e di quello originatore nello stesso individuo. Ricorrendo alla media dei valori ottenuti da tutti i pazienti verranno costruite le due curve medie rappresentative della cinetica dei due farmaci, *originator* e test.

I parametri farmacocinetici devono rientrare in un determinato intervallo (80-125%).

Il motivo per cui si è accettata questa variabilità, apparentemente elevata, dipende dal fatto che la concentrazione ematica raggiunta dopo la stessa dose di farmaco somministrato per la stessa via, varia normalmente entro questo range da persona a persona. Ciò in base

a diverse componenti sia dell'individuo che assume il farmaco (assorbimento da parte della parete intestinale, metabolismo epatico, volume corporeo, stato di idratazione, ecc.) che del farmaco stesso (sito d'azione, ampiezza dell'indice terapeutico, ecc.).

Di solito la reale differenza nell'esposizione al principio attivo tra generici ed innovatori è <5%.

La Food and Drug Administration ha analizzato i risultati di 2070 studi di bioequivalenza durante il periodo 1996-2007 evidenziando che la differenza media tra prodotti generici ed innovatori era pari a 3,56% per l'AUC e 4,35% per la Cmax⁽¹²⁾.

Nuovi regolamenti e nuove procedure hanno snellito il processo che rende disponibili farmaci generici sicuri ed efficaci al posto di farmaci *branded* più costosi.

Tuttavia, l'impiego di farmaci equivalenti è ancora troppo limitato. In Italia, ad esempio, si osserva una tra le quote più basse di impiego di equivalenti osservate a livello internazionale. Ciò accade perché, nonostante gli oltre 10 anni trascorsi da tale introduzione, l'utilizzo di farmaci è ancora gravata negativamente da falsi miti e pregiudizi.

La prescrizione di farmaci equivalenti, che all'inizio dell'anno 2002 rappresentava il 13% delle DDD/1000 abitanti/die, nel 2011 ha costituito oltre metà delle dosi. Dopo il picco osservato nell'anno 2007, risultato della scadenza di numerose molecole con un'elevata incidenza sulla spesa farmaceutica, il mercato dei farmaci equivalenti mostra una crescita lenta e troppo graduale, dovuta in prevalenza solo al costante aumento del numero dei principi attivi con brevetto scaduto.

In sintesi

L'impiego di equivalenti generici è una questione importante ai fini della riduzione dei costi della spesa farmaceutica. Pertanto, quando si rendono disponibili equivalenti generici dei farmaci branded per scadenza di un brevetto, bisognerebbe sempre prendere in serie considerazione l'uso dei bioequivalenti per realizzare un risparmio economico tutt'altro che irrilevante sia per l'utente che per il sistema. L'utilizzo dei bioequivalenti ed il conseguente risparmio del ticket sui farmaci branded migliora inoltre l'aderenza del paziente e consente un migliore raggiungimento dei target terapeutici.

Il ricorso all'uso di farmaci generici nel paziente affetto diabete rappresenta quindi una grande opportunità risolta quindi particolarmente importante contrastare le "criticità" che rallentano l'impiego degli equivalenti, soprattutto in alcune regioni italiane, dovute anche a scarsa conoscenza delle differenze tra farmaci branded e bioequivalenti.

I falsi miti ed i pregiudizi che spesso ostacolano la prescrizione di equivalenti sono legati alla errata convinzione che essi siano meno efficaci e meno sicuri, che impieghino più tempo per agire e che le aziende che producono generici non siano sottomesse agli stessi standard di qualità terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2011 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/1_-_rapporto_osmed_2011.pdf).
2. Ortiz M. Are prescription copayments compromising patient care? *Aust Prescr*; 36:2-3, 2013.
3. Tatchell M. Prescription pricing demystified. *Aust Prescr*; 32: 6-8, 2009.
4. Hynd A, et al. The impact of co-payment increases on dispensings of government-subsidised medicines in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 17: 1091-9, 2008.
5. Hsu J, et al. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med*; 354: 2349-59, 2006.
6. Eaddy MT, et al. How patient cost-sharing trends affect adherence and outcomes: a literature review. *PT*; 37: 45-55, 2012.
7. Van Wijk BL, et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother*; 40: 15-20, 2006.
8. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27: 1047-1053, 2004.
9. Tucker DM, et al. The cost-effectiveness of interventions in diabetes: a review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. *Primary Care Diabetes*; 5: 9-17, 2011.
10. Italian Barometer Diabetes Report 2012 (<http://www.diabeteitalia.it/files/files/Report%202012%203-11-2012%20low.pdf>).
11. *Prescriber Update*; 34: 8-9, 2013.
12. Davit BM, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Annals of Pharmacotherapy*; 43: 1583-1597, 2009.

Farmaci generici ed equivalenza terapeutica nelle malattie cardiovascolari



M. Cera¹, A. Margonato^{1,2}

margonato.alberto@hsr.it

¹ Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale San Raffaele, Milano; ² Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Parole chiave: Farmaco generico, Bioequivalenza, Principio attivo, Costo dei farmaci

Key words: Generic drug, Bioequivalence, Active compound, Cardiovascular disease

Riassunto

Un farmaco generico è definito come un farmaco "paragonabile a quello di marca/di riferimento in termini di dosaggio, potenza, via di somministrazione, qualità, performance (in termini di sicurezza ed efficacia) ed indicazione terapeutica". I farmaci generici sono soggetti agli stessi controlli di tutti i medicinali in commercio e vengono registrati con il nome della casa farmaceutica produttrice. Devono contenere lo stesso principio attivo ed essere identici, od all'interno di un intervallo accettabile di bioequivalenza, rispetto alla controparte "di marca" in termini di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. Un farmaco generico deve, inoltre, avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto al farmaco "di marca". Diversi studi hanno dimostrato l'equivalenza clinica per beta-bloccanti, diuretici, calcio-antagonisti ed antiaggreganti piastrinici. Pertanto l'uso di farmaci generici nel contesto delle malattie cardiovascolari è non solo sicuro per i pazienti ma consentirebbe anche grandi risparmi per tutti i sistemi sanitari nazionali, con la possibilità di reinvestire in servizi sanitari migliori offerti a tutta la popolazione.

Summary

A generic drug is defined as "a drug product that is comparable to brand/reference listed drug product in dosage form, strength, route of administration, quality, performance characteristics (in terms of safety and efficacy) and intended use". Generic drugs are subject to the regulations of the governments of countries where they are dispensed and are labeled with the name of the manufacturer and the adopted name (nonproprietary name) of the drug. They must contain the same active compounds as the original formulation and must be identical or within an acceptable bioequivalent range to the brand-name counterpart with respect to pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Moreover, generic drug must have a lower price of at least 20% of the brand-name counterpart. Several scientific studies have demonstrated the clinical equivalence for beta-blockers, diuretics, calcium channel blockers and for

antiplatelet drugs. Therefore, the use of generic drugs in the contest of cardiovascular disease, is not only safe for patients, but would also allow big savings for all national health systems with the ability to reinvest in better health services provided to the entire population.

Il farmaco generico o cosiddetto equivalente è un medicinale non più coperto da brevetto o da certificato di protezione complementare e che, rispetto al corrispondente farmaco di ‘marca’, contiene lo stesso principio attivo. Requisito fondamentale è la sua bioequivalenza, vale a dire che esso ha la stessa efficacia ed è ugualmente sicuro perché sottoposto agli stessi controlli a cui sono soggetti tutti i farmaci in commercio⁽¹⁾. Ha, inoltre, stessa forma farmaceutica (fiale, compresse, capsule, ecc.) e via di somministrazione (orale, topica, intramuscolare, ecc.), uguale modalità di rilascio, stesso numero di unità posologiche (cioè uguale numero di compresse o fiale per confezione), stesse indicazioni terapeutiche e, quindi, stesse controindicazioni rispetto ai farmaci brevettati. La sua produzione deve essere sottoposta agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza che l’Agenzia Italiana del Farmaco riserva a tutti i medicinali in commercio. Questi controlli ne garantiscono completamente non solo la qualità, ma anche la sovrapposibilità alla corrispondente specialità medicinale da cui deriva. La valenza economica del medicinale generico è, infine, un fattore molto importante poiché permette notevoli risparmi sia ai cittadini che al Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La legge dice, infatti, che il medicinale generico deve avere un prezzo inferiore, al momento della sua immissione in commercio, di almeno il 20% del prezzo della specialità di riferimento poiché non ci sono spese di ricerca da recuperare. Il vantaggio, per quanto riguarda il SSN, si traduce in un risparmio economico che è compreso tra il 20 e il 50 per cento rispetto alla specialità ‘di marca’ e nella sicurezza di un migliore utilizzo delle risorse. Tale vantaggio economico si traduce direttamente in un vantaggio per la salute del paziente. È stato dimostrato, infatti, che l’eccessivo costo dei farmaci utilizzati, rappresenta la seconda causa di mancata aderenza alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco (16% dei casi), preceduta solo dalla incapacità del paziente di assumere correttamente la terapia (20% dei casi)⁽²⁾ (Figura 1).

È quindi facile comprendere come la ridotta aderenza alla terapia causata dall’elevato costo dei farmaci correli con un incremento di eventi avversi ed ospedalizzazioni⁽²⁻³⁾.

I farmaci equivalenti utilizzati nella cura delle malattie cardiovascolari sono, pertanto, efficaci quanto quelli di “marca”. Questo dato è stato sostenuto da una metanalisi pubblicata da Kesselheim et al. su JAMA nel 2008 con lo scopo di convincere prima di tutto i medici, ed in seconda istanza anche i pazienti, di potersi “fidare” nell'utilizzare i farmaci generici. Tale studio ha

Reasons for nonadherence in patients with heart failure

Reason	Frequency
Cannot remember to take on time	20%
Too expensive	16%
Too many medications	10%
Don't know how or when to take	9%
Side effects	8%
Other patient education-related issues	15%
Physically unable or too ill	10%

Figura 1. Cause di non-aderenza alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco. (Da Garner JB, Am J Cardiol, 2010).

analizzato, infatti, molti lavori pubblicati tra il 1984 e il 2008 dimostrando l'equivalenza clinica in 7/7 studi per i beta-bloccanti; 10/11 per i diuretici; 5/7 per i calcio-antagonisti; 3/3 per i farmaci antiipiastrinici⁽⁴⁾ (Figura 2).

La sicurezza dei farmaci generici è stata verificata anche per i farmaci a stretto indice terapeutico, come il warfarin.

Nell’esperienza clinica condotta in Ontario (Canada) l’utilizzo di due formulazioni generiche in sostituzione al Coumadin, oltre ad essere preferita dalla maggioranza dei pazienti (86%) per via del basso costo, si è dimostrata equivalente rispetto al Coumadin sia nel mantenere i valori di INR in range terapeutico, sia in termini di ospedalizzazioni per eventi emorragici maggiori che per eventi trombo embolici cerebrali⁽⁵⁾ (Figura 3).

Nonostante tali dati, in questi anni si discute ancora inspiegabilmente in termini eccessivamente critici sull'argomento. L'uso dei farmaci equivalenti, infatti, non solo non metterebbe a rischio la salute dei pazienti, ma permetterebbe anche grandi risparmi per tutti i sistemi sanitari nazionali con la possibilità di reinvestire in migliori servizi sanitari erogati a tutta la popolazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*; 43:1583-97, 2009.
2. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol*; 105(10):1495-501, 2010.
3. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy*. 26(8):1157-64, 2006.
4. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Bro-

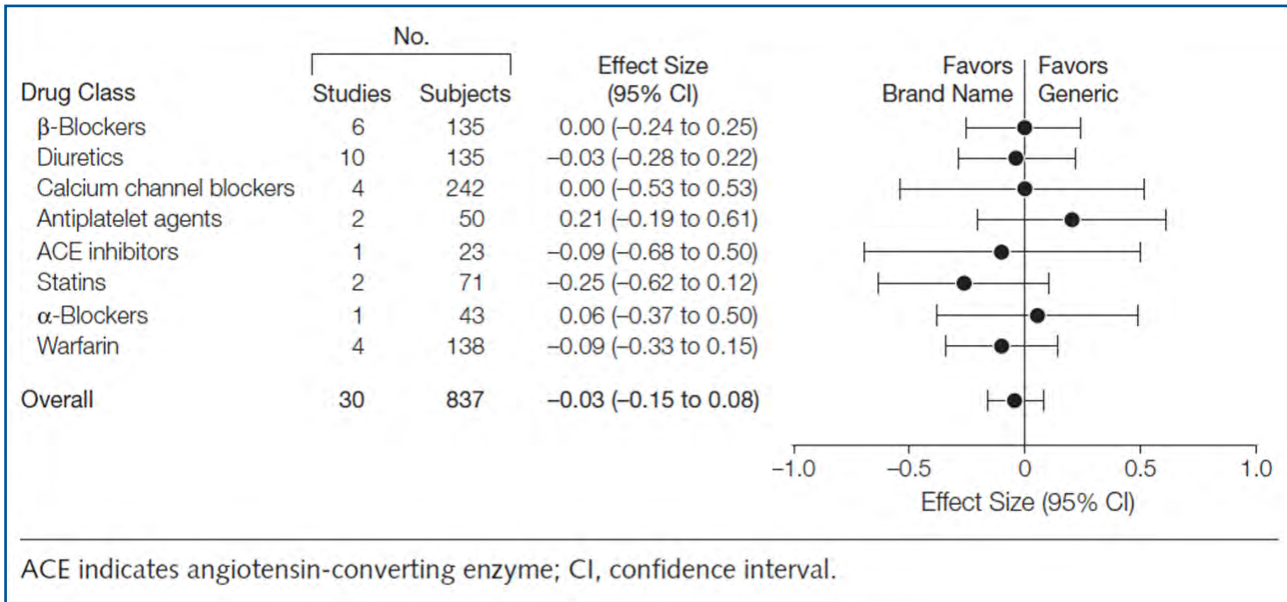


Figura 2. Risultati aggregati di metanalisi di trials che confrontano farmaci generici vs. farmaci di marca nelle malattie cardiovascolari. (Da Kesselheim AS et al., JAMA, 2008).

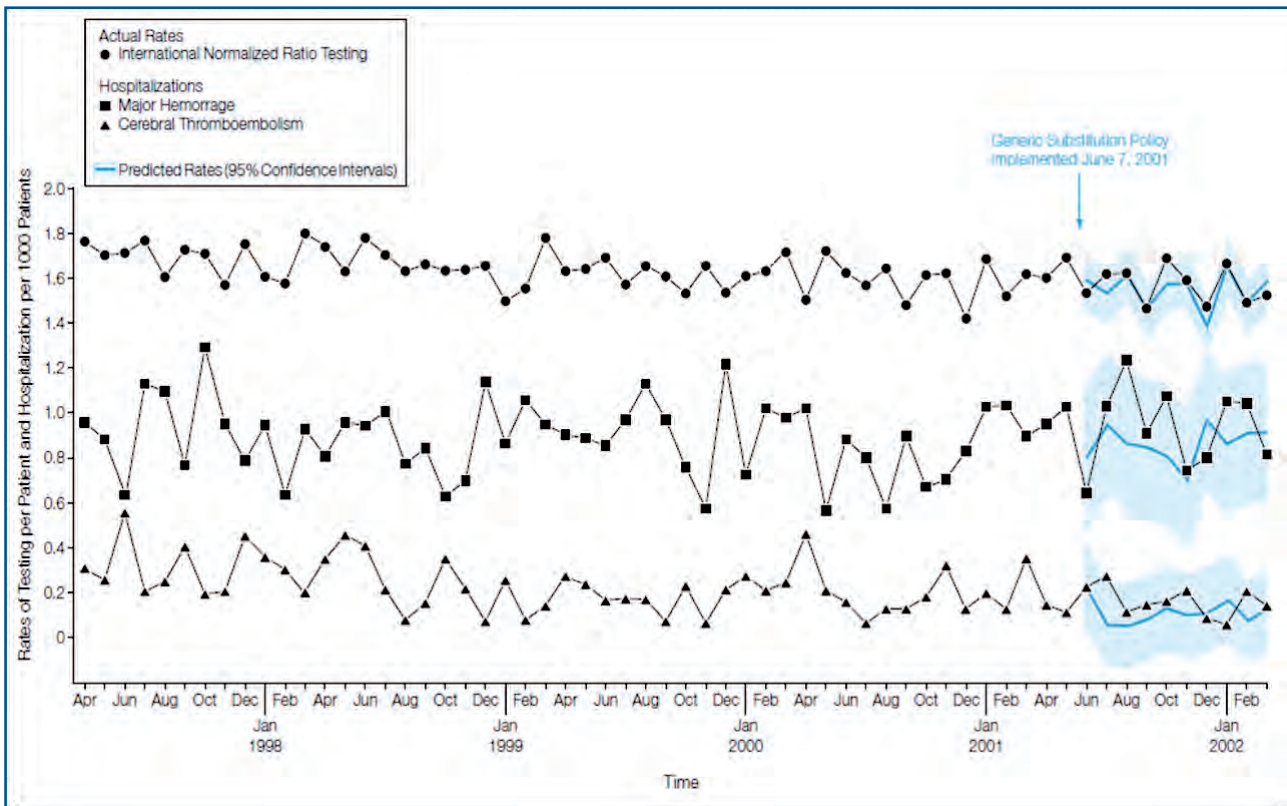


Figura 3. Valori di INR e frequenza di ospedalizzazioni per eventi emorragici maggiori e tromboembolici cerebrali dopo l'introduzione di due formulazioni di warfarin generico in Ontario (Canada). (Da Paterson JM et al., JAMA, 2006).

okhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 300(21):2514-26, 2008.

5. Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A, Stukel TA. Clinical Consequences of Generic Warfarin Substitution: An Ecological Study. JAMA. 296(16):1966-1972, 2006.

Regione Lombardia: prescrizione di farmaci generici nel diabete e outcomes clinici



R. Trevisan

rtrevisan@fastwebnet.it

USC Malattie Endocrine – Diabetologia, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Parole chiave: Prescrizione di farmaci generici, Regione Lombardia, Diabete, Mortalità

talità

Key words: Prescription of generic drugs, Lombardy Region, Diabetes, Mortality

Riassunto

Le banche dati amministrative sono un importante strumento per tracciare una mappa dell'assistenza erogata e per fornire indicazioni utili a pianificare politiche di cura e assistenza coerenti con un uso appropriato delle risorse. I farmaci genericostituiscono una notevole opportunità di ridurre la spesa sanitaria. Per verificare se l'assunzione di farmaci generici possa in qualche modo essere associata a un peggioramento degli esiti clinici nei pazienti affetti da malattie croniche, è stato condotto in Regione Lombardia uno studio sull'efficacia della terapia con farmaci generici versus "branded" attraverso un'analisi sui data base amministrativi di cinque Asl lombarde. Per il diabete è stata scelta la metformina. I dati su 75.589 diabetici, di cui il 57,5% assumeva il farmaco "branded", hanno dimostrato che il farmaco generico garantisce una maggiore aderenza e compliance alla terapia, un aspetto fondamentale in una popolazione con una malattia cronica come il diabete. Inoltre l'efficacia e la sicurezza del generico è confermata dalla assenza di alcun peggioramento degli "hard outcomes", quali l'ospedalizzazione e la mortalità per tutte le cause. È auspicabile che aumenti la prescrizione di farmaci generici e che le risorse risparmiate siano destinate ad una maggiore facilità di prescrizione per i farmaci innovativi.

Summary

Administrative databases are an important tool not only to get information about health care provision, but also to support a better planning of people health in the presence of decreasing financial resources. Generic drugs are a good opportunity to reduce health system expenses. To evaluate whether generic drug use was associated to worse clinical outcomes in patients with chronic diseases, a study was performed in Lombardy Region to assess the efficacy between off-patent generic drugs and off-patent brand medicines by using the administrative databases of five Asl. In the diabetic patients, the reference drug was metformin. The data from 75.589 diabetic patients, of whom 57.5% were prescribed the "branded" drug, demonstrated that generic metformin was able to ensure a better adherence and compliance to the therapy, an important factor in a population with a chronic disease such as diabetes. Moreover the efficacy and safety of generic version of metformin was confirmed by the lack of any increase in adverse events such as hospitalization or all-cause mortality. We hope for an increase in the prescription of generic medicines. By this way the spared financial resources could be devoted to an easier prescription of innovative drugs for diabetes.

Introduzione

Il diabete è una patologia cronica in crescente e costante aumento, con un carico clinico-assistenziale ed economico notevole per il sistema sanitario. Il diabete di tipo due rappresenta più del 90% dei casi. Secondo stime ISTAT la prevalenza del diabete in Italia, riferita all'anno 2010, è intorno al 5%⁽¹⁾ e, secondo le proprie proiezioni dell'IDF potrebbe superare nel 2030 il 10% nelle età compresa tra i 20-79 anni. Le cause di questo fenomeno sono attribuibili soprattutto all'invecchiamento della popolazione, all'aumento dell'obesità e a una più lunga aspettativa di vita dei pazienti diabetici⁽²⁾.

L'epidemiologia del diabete in Lombardia: l'importanza delle banche dati

Le banche dati amministrative rappresentano un importante strumento per tracciare una mappa dell'assistenza erogata e per fornire indicazioni utili a pianificare politiche di cura e assistenza coerenti con un uso appropriato delle risorse. Dalla lettura epidemiologica dei dati sull'intera coorte dei pazienti diabetici residenti in Regione Lombardia emerge che dal 2000 al 2007 la prevalenza del diabete è aumentata mediamente del 4,0% per anno e si stima che l'11,1% dei soggetti oltre i 30 anni nel 2030 sarà affetto da questa patologia (Figura 1)⁽³⁾.

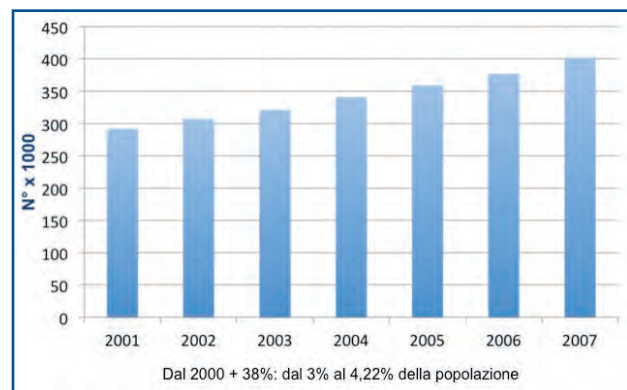


Figura 1. Prevalenza di diabete noto in Regione Lombardia (2001-2007).

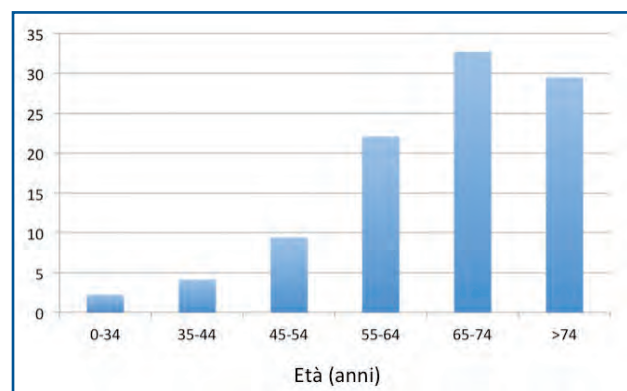


Figura 2. Prevalenza (%) del diabete noto in Lombardia (2007) per fascia d'età.

La prevalenza del diabete noto in Lombardia per fasce d'età dimostra un aumento progressivo con le decadi di vita con la massima prevalenza tra i 65 e 74 anni (Figura 2). In questa fascia d'età circa il 32% della popolazione risulta affetto da diabete mellito di tipo 2. L'età media della popolazione con diabete nella regione Lombardia è di 66 anni. L'incidenza è rimasta sostanzialmente stabile e complessivamente la mortalità nei diabetici si è ridotta annualmente del 3,0%.

Nonostante il dato positivo di una ridotta mortalità, a conferma di un miglioramento delle cure globali al paziente diabetico, questo non significa che il diabete non comporti un grande aumento del rischio, soprattutto cardiovascolare, rispetto alla popolazione non diabetica. Sempre grazie ai dati amministrativi della regione Lombardia è emerso che l'incidenza di infarto miocardico e di malattia coronarica è di circa 2 volte più elevata nei diabetici di breve durata rispetto alla popolazione generale (Figura 3). Questo conferma la necessità di un intervento precoce e aggressivo su tutti i fattori di rischio fin dall'esordio di malattia.

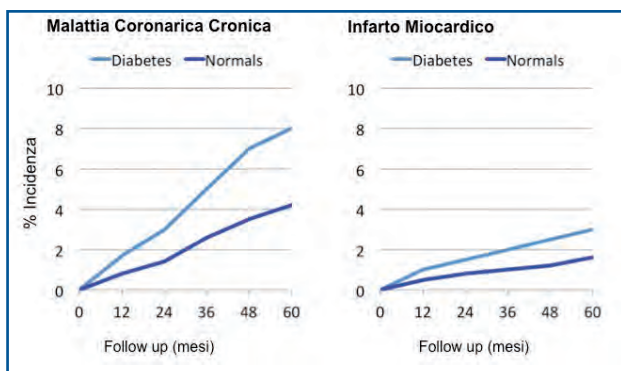


Figura 3. Elevato rischio di eventi cardiovascolari in soggetti con diabete di nuova diagnosi. Dati: Data Base Regione Lombardia 2002-2007 - 158.426 diabetici di nuova diagnosi e 314.115 non diabetici (dati non pubblicati).

Spesa sanitaria, farmaci generici e diabete

Di fronte a questi dati epidemiologici preoccupanti, è importante tenere conto che le risorse dello Stato disponibili per la spesa sanitaria sono in contrazione per la presenza di una riduzione o troppo lenta crescita del PIL. I dati prevedono comunque che nei prossimi anni ci sia un aumento del rapporto spesa sanitaria sul PIL (Figura 4). Quest'aumento è legato soprattutto alla crescita della spesa sanitaria per le malattie croniche, di cui il diabete non è solo una delle più comuni, ma anche una di quelle che dimostra un maggior incremento.

Le simulazioni che tengono conto dell'aumentata prevalenza del numero di malati di diabete in Italia prevedono che nel 2050 ci sarà una spesa annuale maggiore di circa 2.3 miliardi di euro legata alla malattia diabetica con un'incidenza sulla spesa sanitaria sul PIL pari al 9.8%.

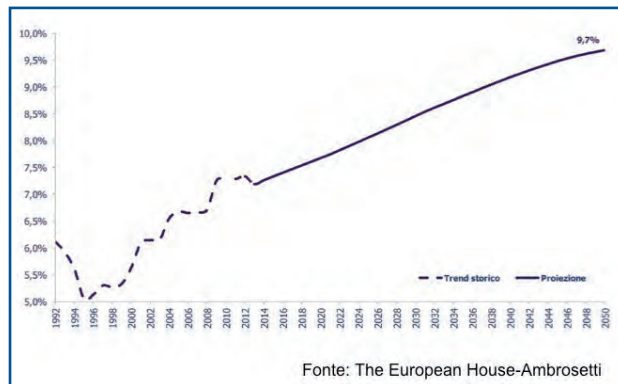


Figura 4. Evoluzione del rapporto spesa sanitaria pubblica sul PIL nel periodo 1992-2011 e proiezione al 2050. Fonte: The European House-Ambrosetti

Appare sempre più chiaro che lo Stato Italiano, nel tentativo di evitare l'aumento del debito pubblico, dovrà ridurre la percentuale di risorse destinate alla sanità. Di conseguenza la spesa aggiuntiva ricadrà sempre di più sui cittadini. Già adesso, per quanto riguarda la spesa farmaceutica, è sempre più elevata la quota pagata dai cittadini con l'aumento dei ticket sulle ricette per i farmaci.

Farmaci generici: le criticità in Italia

I farmaci generici (cioè le molecole scadute di brevetto) costituiscono una notevole opportunità di ridurre la spesa sanitaria. Nella comunità europea i farmaci generici coprono circa il 50% dei volumi dispensati, anche se contano solo per il 20% del valore del mercato. È interessante notare che Grecia, Spagna, Portogallo, Italia, paesi europei con il maggiore debito pubblico e riduzione dell'aumento del PIL negli ultimi anni, sono quelli che hanno dei volumi di farmaco generico ancora inferiori al 20% e quindi molto lontani dai volumi dispensati nel resto dei paesi della comunità europea. In Italia, nonostante un trend in aumento, il mercato dei generici è ancora molto modesto: nel 2011 la quota del mercato del generico superava di poco l'11% del volume totale (Figura 5) (Fonte Farminindustria su dati IMS Health). I dati non sono però omogenei: nel Nord la prescrizione del generico è molto più elevata che nelle regioni del sud. Per esempio a Bergamo, i dati dell'ASL mostrano

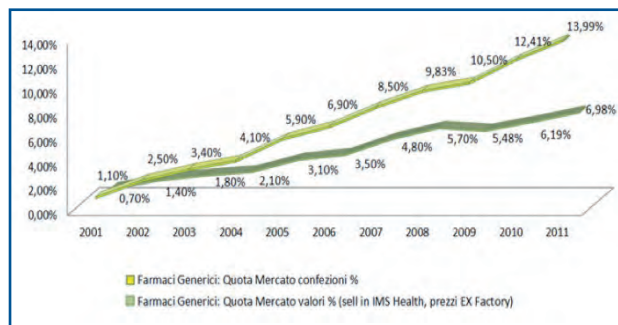


Figura 5. Il farmaco generico in Italia: andamento mercato generici 2000/2011.

che almeno il 50% dei farmaci prescritti ai pazienti diabetici (sia che siano seguiti da centri specialistici, sia che siano seguiti dal medico di medicina generale) sono generici (dati personali non pubblicati).

Questa criticità del sistema italiano legata al basso livello di prescrizione di farmaci generici è dovuta a più fattori, tra i quali gioca sicuramente un ruolo importante la “disinformazione” anche da parte dell’industria farmaceutica.

C’è sicuramente una mancata conoscenza delle caratteristiche dei farmaci equivalenti fino ad arrivare ad affermazioni del tipo: “... come dice la stessa definizione, non sono uguali ma equivalenti e quindi ci sono delle differenze di quantità del principio attivo perché si ammette la tolleranza del 20% di farmaco attivo in meno...”.

Non è assolutamente vero che i farmaci più valenti contengono il 20% di principio attivo in meno. Due farmaci sono considerati, valenti quando le differenze riscontrate dal confronto della loro biodisponibilità non superano il limite prefissato di più o -20%, che equivale all’intervallo 0,8-1,25 su scala logaritmica. Tale intervallo è stato scelto dalle agenzie regolatorie internazionali e sono della stessa portata di quelli che si riscontrano: a) tra lotti diversi dello stesso farmaco brand (originatore); b) tra diversi individui trattati con lo stesso farmaco; c) nello stesso individuo che assunto il farmaco in condizioni diverse.

Vengono riferiti frequenti casi di efficacia inferiore o di comparsa di effetti collaterali, anche importanti, con l’uso di farmaci equivalenti, ma non risultano pervenute al Servizio Farmaceutico Territoriale maggiori segnalazioni per i farmaci generici di sospette reazioni avverse, previste per legge. Si ricorda che i medici e tutti gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse di cui vengono conoscenza nell’ambito della propria attività. Dal 21 luglio 2012, in base alla nuova normativa in vigore in materia di farmacovigilanza, è possibile effettuare la segnalazione di sospetta reazione avversa anche on-line compilando la “nuova scheda elettronica” disponibile sul sito dell’AIFA e dell’Asl. Si fa inoltre presente che le sospette reazioni avverse segnalate, ivi compresa l’inferiore efficacia terapeutica, possono originare segnali di allerta che -una volta approfonditi nelle sedi opportune (Centri Regionali di Farmacovigilanza, AIFA, EMA) -consentono alle autorità regolatorie di intraprendere le azioni opportune alla tutela della salute pubblica. A tutt’oggi però nessuna segnalazione pervenuta ha fatto originare il sospetto che ci siano maggiori reazioni avverse o ridotta efficacia nei farmaci generici in commercio.

Malattie croniche e farmaci generici: i dati della letteratura

L’aumento della spesa farmaceutica da parte del cittadino potrebbe esporre le persone affette da patologie croniche e quindi ad alto rischio di morbilità e mortalità precoci, al rischio di non poter affrontare i costi diretto del farmaco e di conseguenza di non curarsi adeguatamente e con continuità. Questo importante problema è stato affrontato in modo rigoroso nell’articolo di Goldman et al., pubblicato

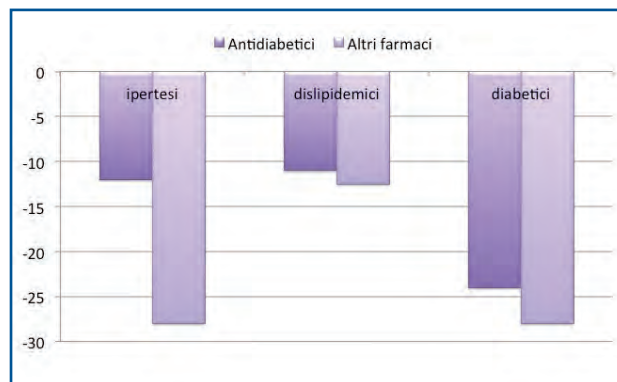


Figura 6. Riduzione (%) nell’assunzione dei farmaci consigliati nei pazienti con prescrizione di farmaci branded. Modificato da JAMA 291:2344-2350, 2004.

da JAMA⁽⁴⁾, che ha valutato l’impatto del costo diretto dei farmaci sul loro utilizzo da parte di pazienti affetti da patologie croniche negli Stati Uniti. Lo studio è rilevante in quanto ha preso in considerazione più di mezzo milioni di individui di età compresa tra i 18 e i 64 anni, affetti da patologie croniche che richiedono l’assunzione continuativa di farmaci. Tutti i pazienti avevano una assicurazione sanitaria che nel corso dello studio, durato quattro anni, hanno aumentato la quota di spesa farmaceutica a diretto carico del paziente. I farmaci presi in considerazione erano quelli tipici di malattie croniche quali antipertensivi, ipoglicemizzanti, antidepressivi, antiasmatici, ipolipemizzanti e antinfiammatori. I risultati dello studio sono preoccupanti perché dimostrano che l’aumento della compartecipazione alla spesa dei farmaci conduce a una riduzione dell’assunzione dei farmaci stessi (Figura 6). In particolare in questo studio desta preoccupazione il dato che siano soprattutto i diabetici ad assumere meno farmaci se costretti a pagare un costo più alto. Poiché il diabete è una condizione cronica progressiva, ciò sicuramente rischia di accelerare la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche. È interessante in questo studio che i pazienti, se costretti a contribuire maggiormente al costo dei farmaci, tendono a sostituire i farmaci brevettati, cosiddetti di marca, con i farmaci equivalenti, i cosiddetti generici di più basso costo.

Appare pertanto evidente un altro potenziale vantaggio dei farmaci equivalenti non solo nel ridurre la spesa farmaceutica, ma anche nel garantire una maggiore *compliance* nell’assunzione dei farmaci soprattutto nelle malattie croniche.

In Italia, il ticket è una modalità importante con cui i cittadini contribuiscono alla spesa sanitaria: l’utilizzo dei farmaci equivalenti o “generici” con un costo minore sicuramente è in grado non solo di ridurre la spesa farmaceutica, ma anche e soprattutto di aumentare l’adesione alle terapie da parte dei pazienti cronici.

I dati della Regione Lombardia: farmaci generici nel diabete e “outcomes” clinici

Per verificare se l’assunzione di farmaci generici possa in qualche modo essere associata a un peggioramento

degli esiti clinici nei pazienti affetti da malattie croniche, è stato condotto in Regione Lombardia uno studio sull'efficacia della terapia con farmaci generici versus "branded" attraverso un'analisi sui data base amministrativi di cinque Asl lombarde. Di seguito saranno presentati i dati sul diabete, in cui il farmaco analizzato è stata la metformina. I dati dello studio sono appena stati pubblicati ⁽⁵⁾.

Lo scopo dello studio è stato di confrontare l'efficacia sugli "outcomes" clinici dei farmaci generici rispetto ai farmaci "branded". In particolare sono stati paragonati i seguenti "outcomes" clinici: aderenza e persistenza alla terapia, la mortalità totale, il numero di ospedalizzazione, di visite specialistiche e l'impatto sul consumo di risorse.

I pazienti sono stati selezionati dai data base regionali: tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una esitazione del farmaco (metformina) da gennaio 2008 a dicembre 2008 sono stati inclusi nello studio e sono stati poi osservati per un periodo di almeno 34 mesi. I pazienti diabetici selezionati erano 75.589, la maggior parte dei quali appartenenti alla Asl di Milano città, seguiti dall'Asl di Bergamo, di Pavia, di Melegnano e infine i pazienti di Lecco.

Il 57,5% della coorte di pazienti assumeva il farmaco "branded", il restante la versione generica (Figura 7).

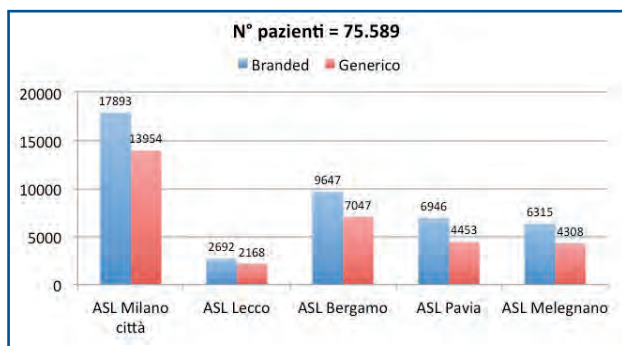


Figura 7. Caratteristiche della coorte. Numero di pazienti che assumevano metformina generica o "branded".

L'età media (di circa 65anni) e il sesso non erano diversi tra coloro che assumevano il farmaco "branded" o il generico.

L'analisi della persistenza, e cioè della continuazione della terapia per il periodo di tempo consigliato (sono stati considerati 90gg di mancato ritiro del farmaco come un indice di mancata aderenza della terapia) ha rilevato che questa era significativamente maggiore nei pazienti che assumevano il farmaco generico (Figura 8). Anche la compliance alla terapia, definita come assunzione del farmaco ai dosaggi indicati, è risultata maggiore nei pazienti che assumevano il farmaco generico.

Per quanto riguarda il numero medio di ricovero ordinari (Figura 9) e di day hospital durante il periodo di osservazione non sono emerse differenze tra i due gruppi.

Anche la mortalità totale, valutata durante il periodo di osservazione, non è risultata diversa tra chi assumeva il farmaco "branded" o il farmaco generico (Figura 10).

Infine i costi totali (in termini di prescrizioni, rico-

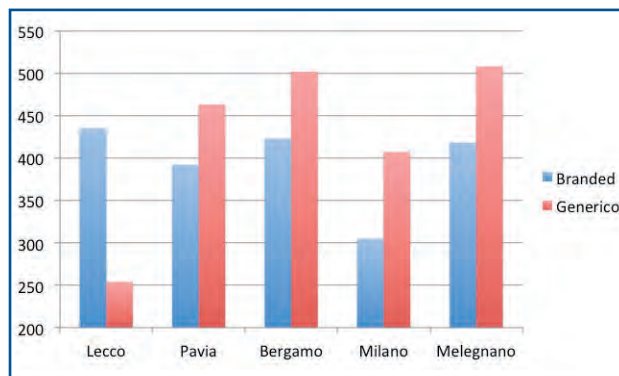


Figura 8. Analisi della persistenza/continuazione della terapia per il periodo di tempo consigliato (sono stati considerati 90 gg di mancato ritiro del farmaco come un indice di mancata aderenza alla terapia).

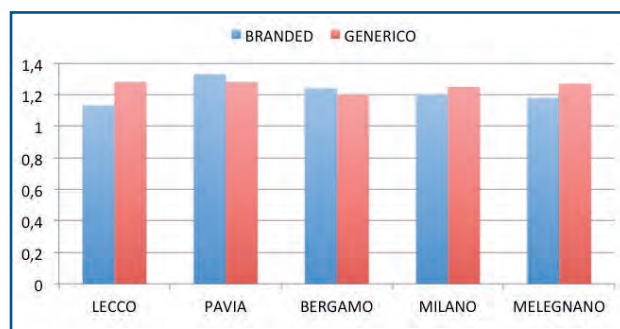


Figura 9. Ospedalizzazione: numero medio di ricoveri ordinari. (Popolazione: diabetici persistenti che assumono il farmaco per almeno 6 mesi).

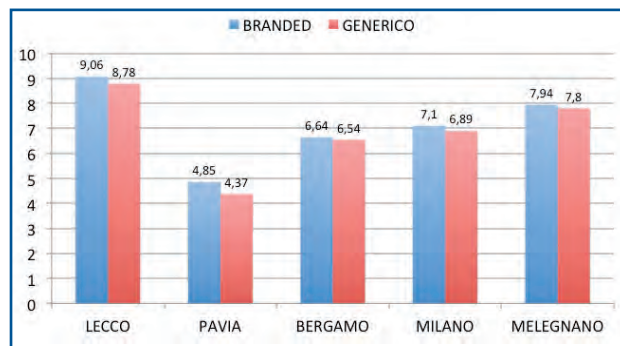


Figura 10. Mortalità totale (%) in 34 mesi. (Popolazione: diabetici persistenti che assumevano il farmaco per almeno 6 mesi).

veri, visite specialistiche ed esami di laboratorio e strumentali) sostenuti dalle due coorti erano sovrapponibili (Figura 11).

Questi dati, ottenuti in una numerosa coorte di pazienti diabetici della Regione Lombardia, ha dimostrato con chiarezza e, a nostro avviso, definitivamente, che il farmaco generico (o equivalente) garantisce una maggiore aderenza e compliance alla terapia, un aspetto fondamentale in un popolazione con una malattia cronica come il diabete. È importante ricordare che tutti gli studi di intervento hanno dimostrato l'importanza dell'assunzione precoce e continuativa del trattamento farmacologico per la riduzione delle

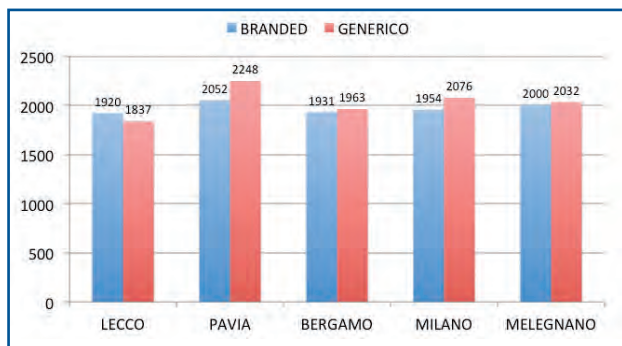


Figura 11. Costi totali in Euro. Prescrizioni, ricoveri, visite specialistiche, esami. (Popolazione: diabetici persistenti che assumevano il farmaco per almeno 1 anno).

complicanze legate alle patologie croniche. Nel diabete solo un trattamento precoce e aggressivo volto mantenere un buon controllo glicemico, lipidico e pressorio è in grado di ridurre in modo significativo la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche⁽⁶⁾. Un intervento tardivo, contrario, non si associa a rilevante riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare⁽⁷⁾.

Inoltre viene confermata l'efficacia e la sicurezza della formulazione generica in quanto non si sono osservati alcun peggioramento degli "hard outcomes", quali l'ospedalizzazione e la mortalità per tutte le cause. È auspicabile che aumenti la prescrizioni di farmaci generici e che le risorse risparmiate siano destinate ad una maggiore facilità di prescrizione per i farmaci innovativi.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.epicentro.iss.it/igea/PrimoPiano/prevalenza.asp#ISTAT>
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*; 87:4-14, 2010.
3. Monesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, Tettamanti M, Cortesi L, Riva E, Fortino I, Bortolotti A, Fontana G, Merlini L, Roncaglioni MC. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med*. 29(3):385-92, 2012.
4. Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, Pace JE, Solomon MD, Laouri M, Landsman PB, Teutsch SM. Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill. *JAMA*. 19;291(19):2344-50, 2004.
5. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS One*. Dec 18;8(12):e82990, 2013.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 7;358(6):580-91, 2008.
7. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia*. 52(7):1219-26, 2009.

Il valore del farmaco generico per la sostenibilità della spesa nel sistema sanitario italiano



G.L. Colombo

giorgio.colombo@unipv.it

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia; S.A.V.E. - Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

Parole chiave: Farmaci generici, Farmacoeconomia, Costi sanitari.

Key words: Generic drug, Pharmacoeconomics, Healthcare Cost.

Riassunto

L'ingresso dei farmaci off-patent generic nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali. Il farmaco off-patent generic appare anche in Italia un'opportunità terapeutica di elezione in funzione degli esiti clinici e delle ricadute economiche sia per il National Health Service sia per il cittadino. Il farmaco off-patent generic può portare ad un aumento dell'efficienza dei sistemi sanitari e aumentare la proporzione della popolazione che beneficia di una copertura sanitaria.

Summary

The appearance of off-patent generic drugs in the world pharmaceutical market is a highly interesting fact from the socio-economic point of view. Off-patent generic drugs appear to be a therapy option of choice in Italy as well, based on clinical outcomes and economic consequences, both for the National Health Service and for citizens. Off-patent generic drugs can bring about an increased efficiency in health systems and increase the percentage of population benefitting from a medical care plan.

Introduzione

L'ingresso dei farmaci equivalenti (o generici) nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali, che ha modificato significativamente sia le strategie aziendali, sia i comportamenti di tutti gli attori coinvolti nella spesa sanitaria e nella prescrizione dei farmaci⁽¹⁾. Il passaggio dalla specialità coperta da brevetto, prodotta e commercializzata praticamente dalla sola azienda farmaceutica innovatrice, al farmaco equivalente, prodotto potenzialmente da un numero illimitato di imprese, ha cambiato infatti la struttura del mercato di riferimento^(2,3). Il monopolio che permetteva all'azienda farmaceutica innovatrice di recuperare, tramite il prezzo, gli investimenti effettuati in ricerca e sviluppo è stato sostituito da un mercato competitivo in cui le aziende si concentrano sui processi produt-

tivi più funzionali, per offrire il farmaco a prezzi più competitivi sul mercato. Nella tabella 1 è possibile osservare, ad esempio, come opera la concorrenza per effetto del mercato dei farmaci equivalenti; vi è infatti una riduzione del prezzo dei farmaci intorno al 40% - 60%, rispetto al prezzo precedente alla scadenza del brevetto.

Dal lato socioeconomico, il farmaco equivalente è quindi uno strumento di grande utilità, che porta ad ottenere la medesima efficacia terapeutica, migliorando però l'impatto sui *payers* (ossia sui nostri sistemi sanitari). Come noto, il farmaco equivalente è un medicinale a

base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.), che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche^(2,3).

Tabella 1. Il contenimento della spesa con i farmaci equivalenti (o generici).

PRINCIPIO ATTIVO	BRAND	REFERENCE PRICE medio (diverse f.f.) "Brand" Fonte: prontuario 2003	REFERENCE PRICE medio (diverse f.f.) delle diverse f.f. "Brand" Fonte: liste di trasparenza AIFA 2012 prezzo al pubblico	DIFFERENZA% al 2012	REFERENCE PRICE medio (diverse f.f.) del generico "puro" con prezzo più basso Fonte: liste di trasparenza AIFA 2012 prezzo al pubblico	DIFFERENZA% al 2012 rispetto al 2003	Δ a carico del cittadino tra generico "puro" con prezzo più basso (media diverse f.f.) vs. REFERENCE PRICE "Brand" 2012
Aciclovir	Zovirax	€ 25,23	€ 22,77	-10%	€ 14,81	-41%	€ 7,96
Amlodipina	Norvasc	€ 15,66	€ 5,23	-67%	€ 3,50	-78%	€ 1,73
Amoxicillina	Zimox	€ 4,37	€ 3,95	-10%	€ 2,96	-32%	€ 0,99
Atenololo	Tenormin	€ 11,14	€ 9,49	-15%	€ 5,53	-50%	€ 3,96
Atorvastatina	Torvast	€ 15,25	€ 9,87	-35%	€ 2,96	-81%	€ 6,91
Bicalutamide	Casodex	€ 411,26	€ 91,84	-78%	€ 78,15	-81%	€ 13,69
Candesartan	Blopress	€ 26,18	€ 11,07	-58%	€ 8,82	-66%	€ 2,25
Captopril	Capoten	€ 10,44	€ 9,42	-10%	€ 4,09	-61%	€ 5,33
Carvedilolo	Dilatrend	€ 14,39	€ 6,43	-55%	€ 4,84	-66%	€ 1,59
Ceftriaxone	Rocefin	€ 8,73	€ 4,34	-50%	€ 3,54	-59%	€ 0,80
Citalopram	Elopram	€ 31,21	€ 13,01	-58%	€ 6,62	-79%	€ 6,39
Diclofenac	Voltaren	€ 6,40	€ 5,77	-10%	€ 3,92	-39%	€ 1,85
Enalapril	Enapren	€ 10,58	€ 4,60	-57%	€ 3,18	-70%	€ 1,42
Esomeprazolo	Lucen	€ 22,67	€ 7,99	-65%	€ 6,98	-69%	€ 1,01
Fosfomicina	Monuril	€ 16,47	€ 11,36	-31%	€ 6,51	-60%	€ 4,85
Gabapentin	Neurontin	€ 27,74	€ 23,79	-14%	€ 12,00	-57%	€ 11,79
Lansoprazolo	Lansox	€ 19,47	€ 7,53	-61%	€ 5,37	-72%	€ 2,16
Losartan	Lortaan	€ 20,00	€ 8,64	-57%	€ 8,25	-59%	€ 0,39
Nimesulide	Aulin	€ 4,91	€ 4,43	-10%	€ 2,36	-52%	€ 2,07
Omeprazolo	Mepral	€ 19,55	€ 6,53	-67%	€ 4,65	-76%	€ 1,88
Pantoprazolo	Pantorc	€ 19,62	€ 7,66	-61%	€ 6,05	-69%	€ 1,61
Piroxicam	Feldene	€ 8,87	€ 8,01	-10%	€ 3,43	-61%	€ 4,58
Ranitidina	Zantac	€ 17,24	€ 13,83	-20%	€ 6,27	-64%	€ 7,56
Simvastatina	Sivastin	€ 17,46	€ 6,11	-65%	€ 4,61	-74%	€ 1,50
Ticlopidina	Tiklid	€ 15,66	€ 4,83	-69%	€ 3,27	-79%	€ 1,56
Valsartan	Tareg	€ 28,99	€ 10,00	-66%	€ 7,94	-73%	€ 2,06
Verapamil	Isoptin	€ 5,93	€ 5,35	-10%	€ 5,29	-11%	€ 0,06
Media		€ 30,94	€ 11,99	-41%	€ 8,37	-62%	€ 3,63

Fonte: AIFA, liste di trasparenza, vari anni.

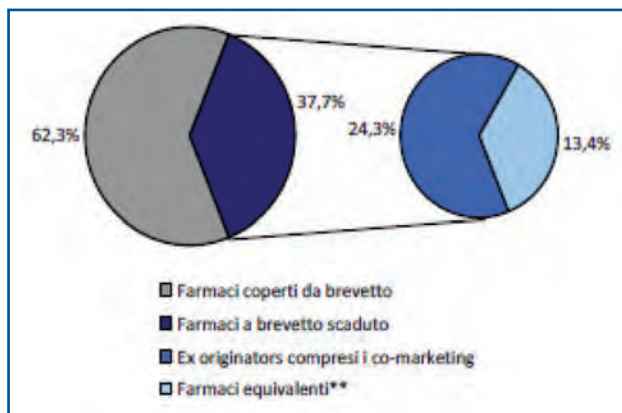


Figura 1. Proporzione della spesa in regime di assistenza convenzionata netta* 2012 dei farmaci di classe A-SSN per copertura brevettuale. Fonte: Osservatorio OSMED, AIFA, 2012⁽⁴⁾.

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza predisposte dalle Regioni nel corso del 2012.

** Si intendono farmaci equivalenti i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, ai sensi dell'art. 1bis, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149.

I farmaci OFF patent (a brevetto scaduto) rappresentano ad oggi in Italia quasi la metà del consumo territoriale e circa il 38% della spesa (Figura 1), anche se la maggiore prescrizione si concentra ancora sui prodotti branded, a differenza di quanto avviene in altri Paesi europei, dove si privilegia il farmaco equivalente puro (unbranded).

Il percorso che ha portato a queste quote di mercato dal 2000 a oggi testimonia un lento sviluppo del comparto, che aumenterà progressivamente nei prossimi anni, di fronte a nuove scadenze brevettuali. I farmaci generici unbranded in Italia sono tuttavia ancora un mercato relativamente minore, se ci confrontiamo con altri Paesi europei, dove rappresentano ormai a volumi in media il 40% del mercato e il 20% della spesa (Figura 2)⁽⁴⁾.

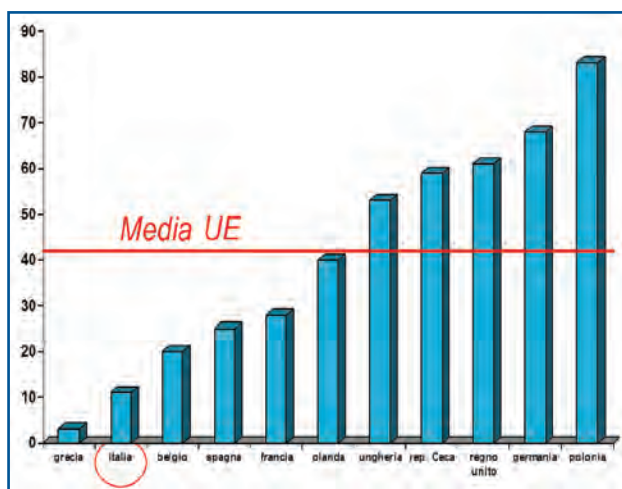


Figura 2. Uso dei farmaci generici puri (off-patent generic) per unità in Europa (Assogenerici 2012)⁽⁵⁾.

Tra i numerosi strumenti di "cost-containment" adottati da tutti i moderni sistemi sanitari, particolare interesse meritano quelli che si propongono non tanto di bloccare i consumi, imporre sconti o tagliare prezzi, quanto di aumentare l'efficienza allocativa del sistema attraverso un ripristino della concorrenzialità del mercato, ottenuto stimolando la "price competition" dei produttori, come nel caso dei farmaci equivalenti⁽⁶⁾. La competizione tra imprese, nel settore farmaceutico, si è infatti storicamente basata sull'innovazione e sulla capacità dell'innovatore di valorizzare i suoi prodotti presso il medico prescrittore. Se analizziamo con attenzione la situazione europea, si deve notare che i Paesi che hanno da subito appoggiato i farmaci equivalenti puri si sono trovati ad avere un mercato decisamente progredito e hanno, così, favorito un notevole risparmio della spesa farmaceutica nazionale^(7,8). Il semplice stimolo dal lato dell'offerta non è stato tuttavia sempre sufficiente a permettere una buona diffusione del farmaco equivalente; solo le nazioni che hanno seguito una politica riguardante anche il lato della domanda (ossia paziente e medico prescrittore), sono riuscite ad aumentare la cultura a favore del farmaco equivalente puro (unbranded) ed incrementare la vendita di farmaci equivalenti. La penetrazione di questi ultimi, infatti, è notevole in Paesi che hanno permesso un libero prezzo dei farmaci (Germania, Paesi Bassi e Inghilterra), dove quindi l'ingresso di farmaci equivalenti è decisamente favorito, a differenza di nazioni che impongono una regolamentazione del prezzo: Austria, Belgio, Francia, Italia, Portogallo e Spagna^(8,9).

La presenza di una quota rilevante del mercato dei farmaci equivalenti puri (unbranded) è la condizione necessaria affinché la concorrenza di prezzo nel settore si possa dispiegare e le aziende, alla scadenza brevettuale, inizino a competere sul prezzo con forti riduzioni e con contemporanei benefici per il sistema sanitario pubblico⁽¹⁰⁾. La presenza, infine, di una quota percentuale maggiore di farmaci equivalenti consente di attuare delle strategie appropriate di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica pubblica. Attraverso lo sviluppo dei farmaci equivalenti puri (unbranded) è, quindi, possibile ottenere la nascita nel mercato farmaceutico di un mercato concorrenziale, i cui benefici e le potenzialità di risparmio saranno immediatamente evidenti sia per i cittadini sia per i sistemi sanitari pubblici.

BIBLIOGRAFIA

1. Puig-Junoy J. Impact of European pharmaceutical price regulation on generic price competition: a review. *Pharmacoeconomics* 28(8):649-63, 2010.
2. Simoens S. Generic medicine pricing in Europe: current issues and future perspective. *J Med Econ* 11(1):171-5, 2008.
3. Gatti L., "Dinamiche nazionali e prospettive internazionali del mercato off-patent", *Farmaci generici - Dossier speciale*, Aboutpharma n. 39, 6/2006.
4. Osservatorio OSMED, AIFA, 2012 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull%2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed>.

5. Assogenerici, Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici www.assogenerici.it Accessed February 28, 2013.
6. Jambulingam T., Kreling D.H., "Relationship between the Number of Firms and Generic Price Competition", *Journal of Research in Pharmaceutical Economics*, Vol. 6 (3):39-60, 1995.
7. Magazzini L., Pammolli F., Riccaboni M., "Dynamic competition in pharmaceuticals", *European Journal of Health Economics*, 2-2004.
8. Simoens S., De Coster S., Sustaining Generic Medicines. Market in Europe. Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, Università Cattolica di Lovanio, 2006.
9. Simoens S. International comparison of generic medicine prices. *Curr Med Res Opin* 23(11):2647-54, 2007.
10. Aronica A, Colombo GL, Di Matteo S, et al. Il farmaco equivalente nella pratica clinica. I risultati di una survey in area cardiovascolare presso cooperative di Medici di Medicina Generale. *ClinicoEconomics - Italian Articles on Outcomes Research*, 6: 15-26, 2011.

Conclusioni



G. Marelli

giuseppe.marelli@aovimercate.org

*Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate,
Presidio Ospedaliero di Desio*

In tutto il mondo la prevalenza del diabete mellito è in continuo aumento comportando un incremento dei costi di gestione della malattia, nei quali il consumo di farmaci rappresenta una parte importante.

Nella tavola rotonda, per la prima volta inserita nell'ambito di un congresso nazionale AMD, sono stati affrontati argomenti, quali i falsi miti e i problemi reali, la farmaco-epidemiologia, la prevenzione cardiovascolare e i costi della malattia diabetica, che hanno portato un po' di chiarezza nel campo dell'utilizzo dei farmaci generici.

È stato sottolineato come in Italia, nonostante un aumento della prescrizione dei farmaci la spesa per quelli del SSN non è aumentata dal 2007 al 2011.

In questo, oltre alla maggior partecipazione del cittadino alla spesa, ha sicuramente contribuito un maggior utilizzo dei farmaci generici.

Uno dei maggiori dubbi nell'utilizzo dei farmaci generici riguarda la loro cosiddetta "uguaglianza" con il farmaco "branded", ma Achille Caputi nel suo intervento ha affermato con forza che i farmaci generici hanno una simile biodisponibilità, efficacia e sicurezza dei farmaci "branded", assicurando oltre ad una possibile riduzione dei costi della malattia, anche una maggiore aderenza.

Ciò porta alla considerazione che un maggior utilizzo dei farmaci generici potrebbe portare ad un miglioramento della compliance terapeutica dei pazienti, in parte compromessa dal costo dei farmaci "originatori" che porta spesso ad una riduzione o addirittura interruzione dell'assunzione del farmaco stesso. Paradossale è però il fatto che in Italia le Regioni nelle quali i cittadini hanno il reddito più basso sono quelle dove anche l'impiego di farmaci generici è il più basso.

Purtroppo, come riportato da Giorgio Colombo, in Italia il mercato dei farmaci generici è ancora relativamente minoritario se ci confrontiamo con il resto d'Europa, dove i volumi dei generici rappresentano in media il 40% del mercato e il 20% della spesa.

Importante effetto di trascinamento sul costo dei farmaci è quello operato dalla concorrenza delle aziende dei farmaci generici, cosa che ha portato alla riduzione del prezzo dei farmaci "branded" del 40-60% rispetto al prezzo antecedente alla scadenza del brevetto.

Infine Roberto Trevisan ha riportato l'esempio della Regione Lombardia. Partendo dalla disomogeneità dei dati di prescrizione - nel Nord la prescrizione dei farmaci generici è maggiore che nelle regioni del Sud - sono stati presentati i dati della ASL di Bergamo dove almeno il 50% dei farmaci prescritti ai pazienti diabetici sono generici.

Riguardo al tema della ridotta efficacia o della comparsa di effetti collaterali a tutt'oggi non esistono segnalazioni che possano far sospettare che ci siano maggiori reazioni avverse o ridotta efficacia dei farmaci generici attualmente in commercio in Italia.

Anche Trevisan nel suo intervento ha sottolineato, mostrando i dati dello studio di Goldman, come l'aumento della compartecipazione richiesta al cittadino alla spesa sanitaria possa portare ad una riduzione della assunzione di farmaci. Poiché il diabete è una malattia cronica nella quale la terapia dura tutta la vita, si possono immaginare i rischi legati alle complicanze croniche secondarie al precario compenso metabolico.

Lo studio condotto in 5 ASL della Lombardia finalizzato a confrontare l'efficacia sugli outcomes clinici dei farmaci generici rispetto ai farmaci "branded" non ha mostrato significative differenze tra i 2 gruppi, sia per quanto riguarda il numero medio di ricoveri ordinari/day-hospital che la mortalità totale, mentre la continuazione della terapia è risultata significativamente maggiore nei pazienti che assumevano il farmaco generico.

In conclusione dalla tavola rotonda è emersa la considerazione che l'impiego dei farmaci generici è sicuro, efficace e rappresenta una grossa opportunità ai fini della riduzione dei costi della spesa farmaceutica per la malattia diabetica. Inoltre garantisce una maggiore aderenza alla terapia in una malattia cronica come il diabete che dura tutta una vita.

Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2*: natural born runners



F. Gregorio¹, M. Sudano², D. Gregorio³
franco.gregorio@sanita.marche.it

¹ UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia Ospedale ASUR Marche, AV2, ZT6 "E. Profili" Fabriano (AN);

² Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche – ASUR Marche AV1 Urbino; ³ Corso Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche dei Processi Mentali, Università di Perugia

Parole chiave: Corsa aerobica, Caccia, Evoluzione homo

Key words: Endurance running, Unting, Hominid evolution

Il Giornale di AMD, 2014;17:24-32

Riassunto

È noto che gli scimpanzé in particolari condizioni ambientali effettuano battute di caccia: pertanto la predisposizione biologica dell'uomo alla carnivoria è una caratteristica che proviene da un lontano passato. Già l'Homo Habilis si nutriva occasionalmente di carne che si procurava con un'attività scavenging. Quando poi le condizioni climatiche ambientali mutarono drammaticamente, determinando la progressiva scomparsa delle foreste pluviali sostituite da aperta e arida savana, si determinò una forte pressione selettiva verso una vera e propria attività di caccia. L'aumentato consumo di carne determinò così un miglioramento della qualità della dieta con aumentato apporto di grassi e proteine. Dal momento che il cervello umano è un organo metabolicamente assai costoso, il suo sviluppo fu consentito proprio dall'attività predatoria e dal conseguente aumentato apporto nutrizionale di proteine animali. Tutto questo sembra abbastanza logico e consequenziale ma esiste un problema di non facile soluzione: l'uomo è un corridore mediocre, assai più lento di tutte le sue prede. Gli autori descrivono come l'uomo sia però in grado di effettuare e mantenere una corsa aerobica su lunghe distanze (endurance running) ad un costo metabolico assai inferiore a quello delle sue prede. Egli riesce così a inseguire a lungo la sua preda fino a raggiungere e ad abbattere l'animale inseguito, ormai così esausto da non rappresentare più alcun pericolo. Vengono anche descritte le caratteristiche fisiologiche, anatomiche e psicologiche alla base dell'endurance running e come esse si siano evolute nell'uomo.

Summary

It is well known that different groups of chimpanzees hunt in different environmental conditions: therefore the biological predisposition of human carnivore behavior is far back in the past.

Early Homo Habilis already ate meat resulting from scavenging activity. A dramatic climatic shift causing progressive disappearance of rain forests and widening of open dry savannah also exerted a strong evolutionary pressure toward hun-

ting activity. Increased meat intake consequently resulted in a higher-quality diet rich in fats and protein. Since human brain is energetically the most expensive tissue of whole body, the cost for the growing brain was supported by hunting and the intake of animal-derived foods. This scenario looks plausible but a problem arises when we consider that humans are very mediocre runners, far slower than their prey. The authors assess how humans can easily perform a sustained, aerobic long-distance running (endurance running), with a metabolic cost lower than that one of their prey, catching in the end the exhausted animal with low risk. Here we also review the physiological, anatomical and psychological bases of endurance running capabilities evolved in humans.

Premesse

È stato già ricordato nella prima parte che la divergenza della genetica umana dallo scimpanzé risale a 6 MA di anni ma in questo abisso temporale il nostro profilo genetico si è scostato di appena il 3% da quello dei nostri cugini arboricoli. Siamo abituati ad immaginare gli scimpanzé come innocue, pacifiche scimmiette dai grandi occhioni dolci che giocano fra i rami, mangiano banane e fanno buffi versi ai turisti ma è già stato sottolineato (nella prima parte della rassegna) che in realtà gli scimpanzé alternano frequentemente la loro dieta vegetariana con alimentazione carnea ottenuta grazie a vere e proprie battute di caccia, all'occorrenza anche verso altre scimmie, condotte con ferocia e determinazione predatoria. Pertanto è assai probabile che le predisposizione comportamentale alla caccia (e la capacità di digerire le proteine animali) si sia sviluppata già nelle foreste ben prima dell'emergere di Homo. Comunque è con l'Homo Habilis (2,5 MA) che l'apporto di proteine animali iniziò ad essere più consistente, sebbene derivante unicamente da attività scavenging^(1,2). A tale proposito alcuni studi sembrano indicare

*La prima parte è stata pubblicata nel fascicolo 4/2013.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

un debito di riconoscenza della nostra specie nei confronti dello smilodonte, la cosiddetta “tigri dai denti a sciabola”. Infatti, mentre tutti gli altri grandi predatori preferivano gli ambienti aperti, le sciabole vivevano nei boschi e nelle foreste. Cacciavano prede di grandi dimensioni ma i grandi denti erano incapaci di frantumare le ossa e impedivano loro di spolpare le carcasse fornendo così un facile e sicuro apporto proteico ai nostri progenitori⁽³⁾.

Alla metà del cenozoico cataclismi tellurici dettero inizio alla formazione della faglia di Rift Valley e al conseguente sollevamento del suolo fino a formare quelli che oggi sono gli altopiani del “Corno d’Africa”. Il clima si modificò progressivamente diventando sempre più fresco e più asciutto. Il processo fu accelerato dalla prima grande glaciazione (Donau), che iniziò 2,5 MA fa e durò circa mezzo milione di anni. Infatti la formazione di gigantesche calotte glaciali (che raggiunsero le Alpi) sottrasse enormi quantità di acqua al sistema terra inaridendo il pianeta. Le grandi foreste nell’Africa Orientale scomparvero definitivamente con la formazione di un ambiente più aperto (e più pericoloso) di savana e prateria. Ciò condusse le sciabole all’estinzione (circa 1,7 MA) e costrinse l’*Homo Habilis* a passare ad una forma di scavenging più “di confronto” spostandosi in ambienti più aperti e competendo con altri predatori. Tutto questo favorì il passaggio verso l’*H. Erectus* (1,5 MA) che rapidamente si diffuse anche in Europa. Era ormai un efficiente e temibile predatore che iniziava ad utilizzare strumenti per la caccia e la macellazione. Con l’*H. Erectus* il “salto” verso la carnivora può dirsi completato. Seguirono altre quattro glaciazioni. L’*H. Sapiens Neanderthalensis* comparve circa 250 mila anni fa, dopo la seconda glaciazione ma si estinse 35 mila anni fa. L’*H. Sapiens* comparve più tardi, circa 100 mila anni fa, dopo la terza glaciazione

I *Sapiens* del paleolitico erano predatori abili e potenti in grado di cacciare animali di grosse dimensioni come tori, cinghiali, bisonti erano in grado di competere perfino con il terribile “leone delle caverne” (300 kg di muscoli in 3,5 metri di lunghezza): i graffiti delle Grotte di Altamira e di Chauvet ne sono la testimonianza.

To feed the brain

“... anatomically speaking hominids were peculiarly defenceless creatures”⁽¹⁾.

Non mi soffermerò sugli aspetti biochimici e metabolici della dieta carnea, già approfonditi con chiarezza nella prima parte della rassegna. Mi limiterò a sottolinearne gli aspetti che hanno avuto un impatto sulle capacità fisico-predatorie dell’evoluzione umana, aspetti con richieste energetiche contraddittorie, contrastanti che hanno richiesto soluzioni evolutivistiche inusuali e innovative.

Infatti una dieta carnea (a maggiore densità energetica e ricca di acidi grassi neurotrofici poliinsaturi) ha favorito lo sviluppo fisico e cerebrale del genere *Homo* e a sua volta il maggior sviluppo fisico e intellettuale hanno consentito più efficaci strategie di caccia. L’improvviso, rapi-

do sviluppo cranico e staturale verificatisi in coincidenza con l’inizio della dieta carnea ne sono la prova. Sebbene i due processi siano evidentemente connessi, è probabile che sia stata l’originale predisposizione biologica alla carnivoria a condizionare l’iniziale attività scavenging e con questo a favorire il successivo sviluppo fisico e cerebrale. È stato ricordato che il cervello umano è un organo metabolicamente costoso e la necessità evolutiva prioritaria è stata perciò quella di “feed the brain”. Vi si poteva far fronte solo a patto di avere un’alimentazione costante, ad alta densità energetica e qualitativamente ricca. È un pattern nutrizionale che solo una dieta carnea può assicurare⁽⁴⁻⁷⁾. Come già indicato in precedenza la carnivoria ha consentito la riduzione della lunghezza dell’intestino alleggerendo sia il peso corporeo che il costo metabolico dell’organismo. Rispetto ai mammiferi carnivori l’intestino umano è ancora troppo lungo e con un colon percentualmente troppo esteso ma rispetto a quello delle grandi scimmie è assai più breve e con una netta prevalenza del tenue. Si tratta di un processo ancora in atto visto che la lunghezza del ceco è oggi minore di quella delle mummie egiziane vissute solo poche migliaia di anni fa⁽⁸⁾.

Ma il processo di encefalizzazione ha prodotto una “crisi energetica” a cui si doveva trovare una soluzione in grado di conciliare la priorità di “nutrire il cervello” (2% della massa corporea 25% del metabolismo basale nell’adulto, 70% nel bambino) con le necessità energetiche di tutto il restante organismo. Ridurre la massa intestinale era una prima soluzione, ma non sufficiente. Proseguendo in una *efficace* spending review, il processo evolutivo ha prodotto sistemi biologici in grado di riciclare efficacemente scarti metabolici (lattato, chetoni etc) trasformandoli prevalentemente in glucosio, il substrato principale per il cervello. Per converso ha “convinto” il cervello ad adattarsi al consumo di corpi chetonici in condizioni di necessità estrema.

Ma ancora non era sufficiente. Per mantenere costante il “budget metabolico” era necessario intervenire proprio su chi produce l’approvvigionamento energetico dell’intero organismo, cioè al tessuto muscolare, quello che sostiene l’attività fisica del cacciatore.

All’inizio si è favorito l’impiego muscolare degli acidi grassi (energeticamente più vantaggioso) limitando l’utilizzo del glucosio per riservarlo al cervello (Ciclo di Randle); nel contempo si è cercato di contrastarne il catabolismo proteico per non compromettere l’efficienza muscolare. Ma non bastava ancora. Il processo evolutivo è stato costretto a “tagliare” la massa muscolare portandola ad una percentuale largamente inferiore rispetto a quella degli altri mammiferi di pari peso.

La necessità di avere un “cash energetico” sempre disponibile per alimentare un cervello vorace ha reso necessario il costituirsi di opportune scorte energetiche, cioè un aumento percentuale della massa grassa sia nell’età adulta sia soprattutto alla nascita. Alla nascita il volume cerebrale dei nostri piccoli è simile a quello dei cuccioli di scimpanzé. La differenza di massa cerebrale si realiz-

za dopo la nascita grazie a una maggiore velocità (e non durata) della crescita cerebrale dei nostri piccoli rispetto a quella dei cuccioli di scimmia e questa maggior velocità è consentita proprio dalla maggiore disponibilità di scorte energetiche⁽⁹⁾. È probabile che il processo evolutivo abbia favorito lo sviluppo di “fittest” ominidi selezionando “fattest” neonati. È per questo che i nostri piccoli appaiono assai più grassottelli (e più “imbottiti” di sottocutaneo) rispetto ai cuccioli di scimmia, rugosi e rinsecchiti⁽⁷⁾.

Però, ancora una volta, per avvantaggiare il cervello si è rischiato di compromettere ulteriormente l'efficienza fisica del cacciatore.

Infatti da un lato la riduzione percentuale della massa muscolare aveva già reso il genere *Homo* fisicamente più debole, gracile, lento (rispetto non solo agli altri predatori ma alle stesse prede) dall'altro l'aumento percentuale di tessuto adiposo rischiava di appesantirlo compromettendone ulteriormente le sue capacità di caccia e anzi aumentando il rischio di trasformarlo da predatore a preda. In generale la necessità di trovare un equilibrio ottimale fra il rischio rappresentato dalla fame (che spinge il MBI verso l'alto) e il rischio opposto rappresentato dal divenire preda di un cacciatore (che spinge il BMI verso il basso) è il principale fattore regolatorio che mantiene il BMI degli animali selvatici entro un range estremamente ristretto. Il genere *Homo* era già stato costretto a penalizzare la massa muscolare e ad aumentare la massa grassa. Pertanto l'oscillazione del BMI attorno al “setting point” ottimale si è sviluppata entro limiti di tolleranza ancor più ristretti⁽¹⁰⁾.

Come se tutto ciò non bastasse per facilitare il rimodellamento del cranio (e quindi l'aumento del volume cerebrale) si è selezionata una mutazione genetica che ha indebolito i muscoli della nostra mandibola riducendo drammaticamente la potenza del morso e quindi la capacità di dilaniare le prede cacciate⁽¹¹⁾.

Per avere un'idea della sproporzione predatoria tra noi e gli altri cacciatori non occorre dover far riferimento al mitico ghepardo (record cronometrato 180.5 km/h): è sufficiente ricordare che anche predatori ben più veloci di noi come la volpe (50 km/h), il lupo (55 km/h) o il levriero (55-60 km/h) riescono con difficoltà ad azzannare una lepre se è adulta e sana (60-70 km/h). Infatti le prede sono generalmente un po' più veloci, con velocità di punta generalmente comprese fra i 60 (zebra, cavallo selvatico, gnu, antilope etc) e gli 80 km/h (antilopacpra, gazzella, impala etc). Questo scarto biologico fa sì che il predatore (giovane e sano) riesca a raggiungere solo prede deboli, vecchie e malate, “ripulendo” così l'ecosistema e contribuendo alla selezione naturale.

Ma noi quali prede riusciremmo mai a raggiungere? Il record olimpionico del giamaicano Usain Bolt (oro olimpico Pechino nei 100 m con 10,44m/s cioè 36,6 km/h) sarebbe stato appena sufficiente a fargli raggiungere un coniglio domestico (30 km/h) mentre il keniano Samuel Wanjiru (oro olimpico Pechino nella maratona, velocità media di 20 km/h) avrebbe incontrato qualche difficoltà. Molti di noi, non più giovanissimi né atleti di

Tabella 1. Velocità di punta di alcuni mammiferi (predatori e prede). In questo elenco la velocità del miglior velocista umano, Usain Bolt, appare decisamente mediocre. D'altra parte Samuel Wanjiru ha corso la maratona ad una media di 20 km/h. Fra gli altri mammiferi indicati solo gnu, cavallo, lupo e iena sarebbero riusciti a correre in un giorno per 42 chilometri e non continuativamente.

Ghepardo*	101,34 km/h	28,15 m/s
Gazzella di Grant	76,10 km/h	21,14 m/s
Impala	75,96 km/h	21,1 m/s
Greyhound o levriere inglese	71,39 km/h	19,83 m/s
Lepre	70 km/h	19,44 ms
Cavalli americani	69,34 km/h	19,26 m/s
Struzzo	69,19 km/h	19,22 m/s
Gnu	64,37 km/h	17,88 m/s
Licaone	61,96 km/h	17,21 m/s
Leopardo africano	61,16 km/h	16,99 m/s
Leone	57,13 km/h	15,87 m/s
Lupo grigio	56,16 km/h	15,6 m/s
Sciacallo	54,72 km/h	15,2 m/s
Wapiti (cervo canadese)	54,72 km/h	15,2 m/s
Volpe grigia	52,63 km/h	14,62 m/s
Volpe rossa	51,52 km/h	14,31 m/s
Giraffa	51,52 km/h	14,31 m/s
Tigre siberiana	51,52 km/h	14,31 m/s
Renna	51,52 km/h	14,31 m/s
Tigre del Bengala	51,19 km/h	14,22 m/s
Iena	49,90 km/h	13,86 m/s
Gatto domestico	48,28 km/h	13,41 m/s
Orso Grizzly	48,28 km/h	13,41 m/s
Cervo della Virginia	48,28 km/h	13,41 m/s
Cane (taglia grande)	45 km/h	12,63 m/s
Usain Bolt (Giamaica, oro olimpico Pechino, 2008: 100 m)	37,57 km/h	10,44 m/s
Coniglio domestico	32,18 km/h	8,94 m/s
Samuel Wanjiru (Kenia, oro olimpico Pechino, 2008: maratona)	20,09 km/h	5,58 m/s
Pollo	14,47 km/h	4,02 m/s
Topo comune	12,89 km/h	3,58 m/s
Bradipo	0,24 km/h	0,067 m/s
Lumaca da giardino	0,05 km/h	0,013 m/s

* Record cronometrato di velocità: 180.5 km/h in un esemplare che ha percorso 640 metri in 20 secondi.

così alto livello, riescono a malapena a raggiungere per brevi tratti i 15-20 Km/h, il che basterebbero a malapena per agguantare un pollo (14 km/h) (Tabella 1).

Dopo queste considerazioni sembra impossibile capire in che modo l'*H. Erectus* e l'*H. Abilis* possano essere stati efficaci predatori. Quale pericolo poteva rappresen-

tare anche il primo *Sapiens* del Paleolitico, così debole e lento, privo di artigli e incapace di un morso potente, non ancora aiutato dei cani, privo frecce, trappole e altre tecnologie di caccia? Come faceva a cacciare prede tanto più grandi e più veloci così come lui stesso rappresentò nei meravigliosi graffiti delle grotte di Altamira e di Lescaux? Certo la nascente intelligenza avrebbe poi giocato il suo ruolo, ma l'iniziale e unica risorsa del genere *Homo* per svariati millenni è stata la sua impressionante capacità di "endurance running"^(12,13).

A tutt'oggi anche senza far riferimento ad atleti superallenati come maratoneti e ultramaratoneti, è sufficiente ricordare che anche corridori amatoriali possono agevolmente correre per 10-15 km al giorno. Solo pochi altri predatori, come lupi, cani da caccia e iene, sono in grado di correre quotidianamente per distanze simili e comunque non certo alla loro velocità di punta. Non molto meglio le prede (antilopi, gazzelle, gnu, zebre etc) che riescono a raggiungere elevate velocità elevate solo per brevi tratti e per pochi minuti^(12,13).

Studi recenti indicano che la capacità di corsa aerobica si sia sviluppata piuttosto precocemente, forse al momento della transizione da *Australopithecus* a *Homo*, parallelamente ma indipendentemente alla capacità del cammino bipede. Occorre infatti ricordare che il cammino e la corsa sono due processi alquanto differenti sotto l'aspetto anatomico, biomeccanico e metabolico.

Le scimmie geneticamente più vicine a noi, gli scimpanzé, non hanno una vera andatura bipede ma camminano appoggiando anche le nocche degli arti superiori; durante la caccia o un inseguimento corrono velocemente per un centinaio di metri per poi fermarsi, accaldata e ansanti, a riprendere fiato⁽¹²⁾.

Alcune evidenze suggeriscono che, ancor più del bipedalismo, sia stata la sua capacità di endurance running a migliorare l'efficienza di cacciatore del genere *Homo* assai molto prima dell'invenzione di sofisticati strumenti da lancio quali arco e frecce⁽¹³⁾.

Questa sua capacità lo ha reso terribile nelle capacità di inseguire la preda, braccandola, non dandole tregua, sfinendola.

Ma che cosa rende l'uomo un così grande corridore di resistenza, praticamente unico fra tutti i mammiferi? Questo è forse la domanda principale. Numerosi sono i fattori che vi concorrono: cercheremo di indicarne i principali.

Natural born endurance runners

Nel range della marcia il costo metabolico del trasporto (MCOT) presenta una curva a U con il minimo intorno a 1,2 m/sec (4 km/h, la tipica velocità di marcia militare). Al superamento di una velocità intorno ai 2 m/sec (7 km/h) avviene spontaneamente il passaggio dalla marcia alla corsa. Il range di corsa aerobica va dai 2 fino ai 5-5,5 m/sec (18-19 km/h, velocità media della maratona) in soggetti ben allenati come erano sicuramente i nostri progenitori. È stupefacente osservare come, in questo range, di velocità il MCOT resti pressoché costante. Per velocità superiori (range di sprint: 6,5-10 m/sec) il metabolismo si impenna e diventa esclusivamente anaerobico (Figura 1).

Tutti gli altri mammiferi corridori hanno un profilo di MCOT assai differente. Presentano tre andature (passo-trotto-galoppo) per ciascuna delle quali mostrano un MCOT a U. Ciò significa che alle velocità più alte

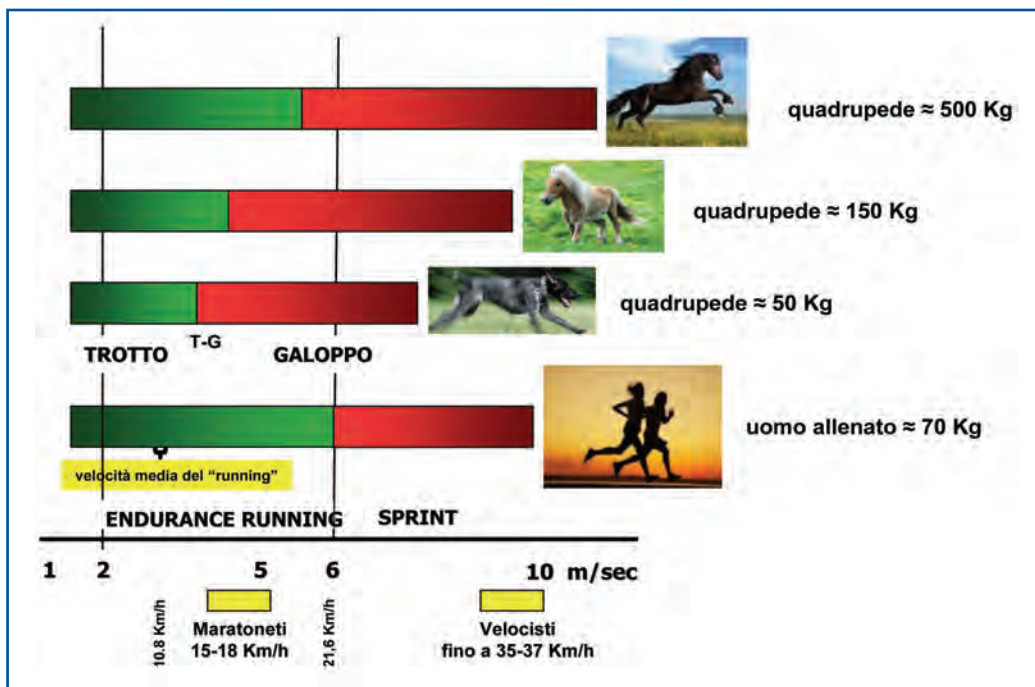
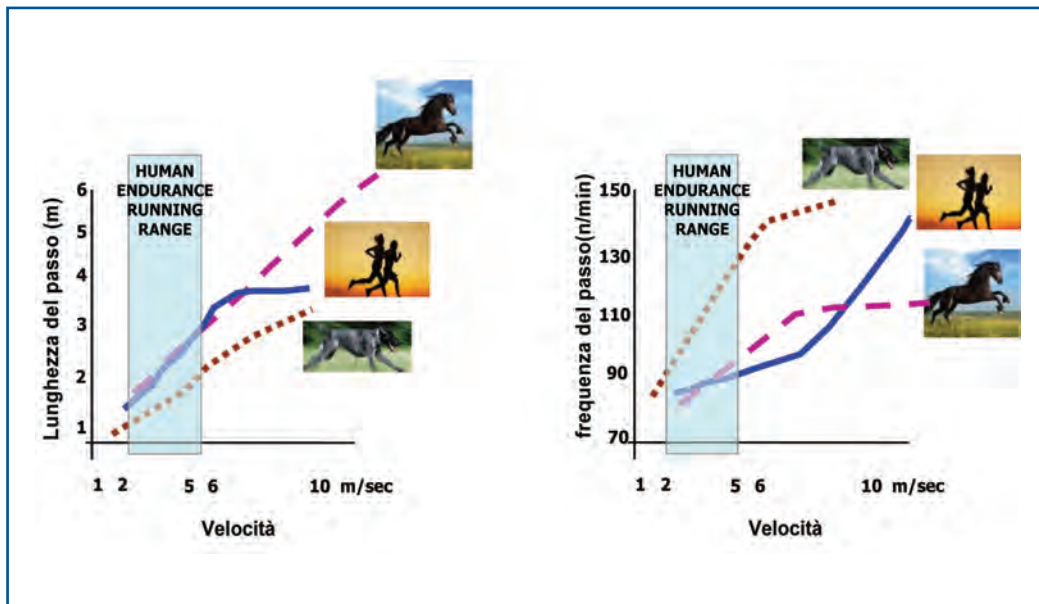


Figura 1. Range di velocità dell' Endurance Running (corsa aerobica) e dello Sprint (corsa anaerobica) nell'uomo paragonata alla velocità di trotto (aerobico) e di galoppo (anaerobico) di un mammifero "corridore" di grossa taglia (cavallo), di media taglia (pony) o di piccola taglia (cane). È evidente l'ampio range di velocità di corsa aerobica tipicamente umana (modificato da ref. 12).

Figura 2. Aumento della lunghezza del passo (a sinistra) e della frequenza di passo (a destra) all'aumentare della velocità della corsa. È evidente la differente modalità con cui l'uomo e gli altri mammiferi corridori aumentano la velocità di corsa: l'aumento di velocità nell'uomo deriva principalmente dall'aumento della lunghezza del passo, solo ai livelli di sprint aerobico aumenta anche la frequenza del passo. Al contrario gli altri mammiferi aumentano la velocità di corsa aumentando il numero dei passi (modificato da ref. 12).



di ciascuna andatura hanno un MCOT troppo elevato per consentir loro di mantenere la velocità a lungo⁽¹²⁻¹³⁾.

Il vantaggio energetico dell'“endurance running” deriva dal fatto che nel range di corsa aerobica l'uomo aumenta la velocità aumentando principalmente la lunghezza del passo e non il numero dei passi: dal momento che il “costo della corsa” deriva dal “costo del passo” è evidente il risparmio energetico e il profilo piatto del MCOT. Solo durante lo scatto l'uomo aumenta la velocità aumentando anche il numero dei passi e il costo energetico si impenna⁽¹⁴⁾.

Al contrario gli altri mammiferi aumentano la velocità la velocità della corsa aumentando soprattutto il numero dei passi è ciò determina un maggior costo energetico (Figura 2).

Avviene così che un cane di peso simile ad un uomo (60 Kg) può raggiungere una velocità di galoppo di 7,8 m/sec (in condizioni climatiche ideali) solo per 10-15 minuti. Perciò che un grosso cane può agevolmente raggiungere un uomo nella distanza di uno o due chilometri ma poi l'individuo allenato può facilmente “stancare” un cane per distanze superiori.

In questo modo i nostri progenitori, grazie ad una posizione eretta che consentiva loro di scrutare a distanza nella savana, hanno migliorato le proprie possibilità di sopravvivenza in presenza di predatori assai più potenti di loro⁽¹⁵⁾.

Lo stesso meccanismo entrava in funzione quando, da potenziali prede, si trasformavano in cacciatori. È una tecnica tutt'oggi praticata da alcune tribù primitive come i Kalenjin del Kenia Occidentale, i Boscimani, i Tarahumara nel Nord del Messico, i Navajo e i Paiute nel SudOvest degli Stati Uniti, gli Aborigeni dell'Australia. Forse l'esempio più eclatante è quello rappresentato dai cacciatori Boscimani che vivono Kalahari, una zona calda, desertica dell'Africa meridionale. I Boscimani a

differenza degli altri predatori della zona (es. i leoni) non cacciano all'alba o al tramonto, cioè nelle ore più fresche, ma in pieno giorno con temperature di 39-42°. Individuata la preda la inseguono correndo, spingendola alla fuga generalmente ad una velocità che risulta essere intermedia fra quella di trotto e quella di galoppo per la preda prescelta. Così facendo costringono l'animale ad una velocità che presenta il massimo del MCOT per entrambe le andature (che, come si è già detto, presentano una curva a U) e che quindi non può mantenere troppo a lungo. Inoltre l'elevato costo energetico determina un'elevata termogenesi che fa diventare l'animale rapidamente ipertermico, il tutto accentuato dalle condizioni ambientali. Una volta allontanatasi dai cacciatori la preda si ferma per riposarsi e soprattutto per raffreddarsi ma i cacciatori la raggiungono prima che essa possa aver recuperato. Dopo un lungo inseguimento la raggiungono accaldata ed esausta: anche se di grandi dimensioni non rappresenta più un pericolo e possono così ucciderla senza correre troppi rischi. Lo stesso vale per le altre prede: perfino i canguri, che sono fra i pochi animali in grado di sudare, raggiungono un'ipertermia letale dopo una o due ore di corsa^(12,13).

In fondo è un sistema che ricorda quello adottato nella caccia alla volpe, molto più veloce dei Beagle che la inseguono. La muta trova le tracce lasciate dalla volpe, ne cerca la tana e, alla fuga dell'animale, la insegue a lungo fino a raggiungere la preda sfinita.

Adattamenti anatomici e biomeccanici all'endurance running

Trasformare un *Australopithec* in un maratoneta ha reso necessaria una complessa serie di modifiche anatomiche e funzionali. Ne elencherò le principali in estrema sintesi.

- Per migliorare l'appoggio al suolo si è determinato un aumento di volume delle ossa del retro piede (che debbono sostenere il "colpo di tacco" durante la corsa) e rotazione dell'astragalo sull'osso calcaneare (Figura 3); per potenziare la forza di spinta dell'avampiede si è determinato un accorciamento delle dita con distribuzione trasversale metatarsale della spinta plantare (le scimmie appoggiano solo di lato); per riassorbire le forze di collisione che si generano in fase di appoggio e potenziare il ritorno elastico nel-

la fase di distacco si è determinato il rafforzamento dell'arco plantare e del tendine d'Achille^(16,17). È necessario sottolineare che la biomeccanica del piede è perfettamente adeguata ad una corsa a piedi nudi, al più protetti da una semplice suola di cuoio così come avviene per tutte le tribù di cacciatori contemporanei sopra indicate (Tarahumara, Kalenjin etc) (Figura 4). Infatti i corridori abitualmente scalzi battono contro il terreno sull'avampiede-mesopiede prima di portare giù tallone e punta, cioè "rotolano sul pie-

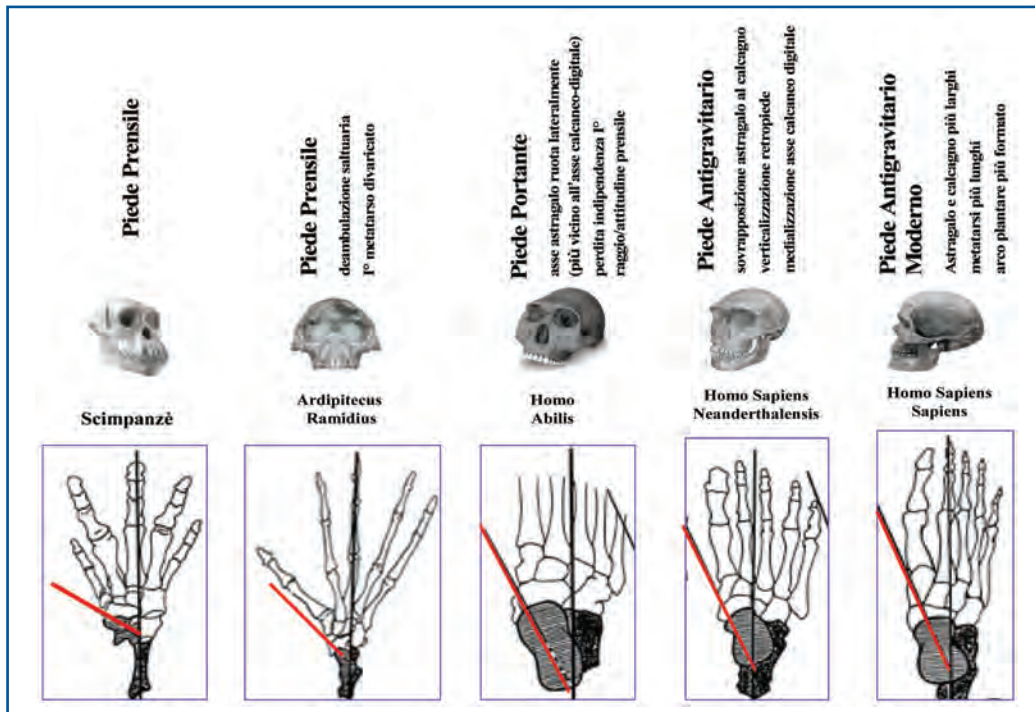


Figura 3. Evoluzione delle ossa del piede da prensile a antigravitario moderno (piede da running).



Figura 4. Molte tribù di cacciatori contemporanei (Masa, Tarahumara, Kalenjin etc.) corrono a piedi scalzi o con calzature minime rappresentate da una semplice suola di cuoio per sola funzione protettiva. Al centro l'arrivo del mitico Bikila ai Giochi Olimpici di Roma nel 1960: corse senza scarpe e vinse in 2:16:2. L'Etiopie parti senza scarpe per una precisa scelta concordata con il suo tecnico.

de generando basse forze di collisione. Al contrario i corridori abitualmente calzati battono sul retro-piede, facilitati dalla elevata imbottitura al tallone della scarpa da corsa generando un elevato spike di collisione che potenzia il ritorno elastico del tendine di Achille ma genera un impatto maggiore su tutto il sistema di ammortizzamento della gamba e della colonna^(18,19).

Dal momento che dita dei piedi più lunghe richiedono ai muscoli di fare più lavoro, di esercitare una maggiore forza per mantenere la stabilità, e spingono di meno durante la corsa la selezione ha favorito gli individui con dita dei piedi più brevi: le dita delle grandi scimmie sono più lunghe di quelle dell'australopiteco che a sua volta le ha più lunghe di quelle dell'*Homo Abilis*^(20,21).

- Per potenziare e stabilizzare la spinta si è determinato un aumento del gluteus maximus e l'inserzione dei glutei sul gran trocantere: il gluteus maximus è massivamente reclutato nelle corsa, a qualunque velocità, ma non nel camminare^(12,13,22).
- Per assorbire i contraccolpi si sono sviluppati piatti vertebrali di maggiori dimensioni, un potenziamento del legamento longitudinale vertebrale (anche in funzione di stabilizzazione della colonna), l'allargamento dei piatti tibiali e della testa femorale, l'allargamento della connessione sacro-iliaca, l'allargamento tuberosità calcaneare^(12,13,22).
- Per migliorare la stabilizzazione e contrastare il momento angolare della corsa si sono sviluppati una vita più stretta e più alta, spalle più basse e larghe, deconnessione muscolare fra capo e spalla, presenza del legamento nucale. Questi ultimi punti meritano un commento. Durante la corsa il contraccolpo dell'impatto al suolo impartisce un rapido e consistente beccheggio del corpo e un impulso ondulatorio in avanti della testa. La testa ha bisogno di essere stabilizzata quasi immediatamente per evitare un sovraccarico vestibolare e conseguenti problemi di equilibrio. Per fare ciò nel genere *Homo* si è sviluppato un sistema di smorzamento della massa in cui le accelerazioni lungo l'asse del braccio contrastano il beccheggio della testa tramite un collegamento elastico out-of phase. Inoltre la riduzione della lunghezza dell'avambraccio (del 50% circa rispetto alla massa corporea) ha ridotto il costo energetico richiesto per mantenere i gomiti flessi durante la corsa. Ma perchè tutto ciò potesse funzionare era necessario che la testa fosse sconnessa rispetto alle spalle. Negli scimpanzé (così come nell'*Ardipiteco* e nell'*Australopiteco*) la spalla e la testa sono strettamente collegati da un grosso trapezio, dal rhomboideus, e dal muscolo atlantoclavicularis. Queste connessioni sono state perse nel genere *Homo* (con l'eccezione della componente cleidocranica del trapezio)^(12,13,22).

Spalle strette ed estese connessioni muscolari con il cranio (vedi sopra) risultarono utili all'*Ardipiteco* per ar-

rampicarsi e non disturbarono l'*Australopiteco* nel camminare ma avrebbero rappresentato un grosso impedimento all'*Homo Abilis* nella corsa. Al contrario è risultato utile lo sviluppo del legamento nucale, struttura similtendinea, che si ancora da un lato all'occipite e dall'altro al trapezio e alla fascia profonda attaccato alla colonna cervicale. Questa struttura compare per la prima volta nell'*H. Erectus* e contribuisce a stabilizzare il capo durante la corsa.

Termoregolazione ed endurance running

Come sottolineato più volte il genere *Homo* si è sviluppato in aree calde e aride e le sue abitudini predatorie preferivano le ore relativamente calde del giorno nelle quali l'elevato MCOT degli mammiferi, sia predatori che prede, gli dava un certo vantaggio.

Però dovendo cacciare in queste condizioni ambientali estreme non era sufficiente che l'*H. Abilis* si fosse specializzato nell'endurance running. Si rendevano necessari altri accorgimenti evolutivi in grado di ottimizzarne la termodispersione e di proteggerlo dall'ipertermia.

Generalmente gli animali si raffreddano ansimando (panting). È un respiro superficiale che si sviluppa nello spazio morto delle vie aeree (non ossigena i polmoni) a una frequenza di circa 10 volte superiore a quella della normale respirazione. Il panting determina solo una modesta dispersione termica ma soprattutto l'accoppiamento biomeccanico 1/1 fra passo e respiro durante il galoppo è biologicamente incompatibile con il panting. In altre parole l'animale si deve fermare per poter ansimare.

L'uomo si raffredda sudando. La capacità di sudare ci ha reso termogeneticamente più efficienti delle nostre prede ed ha consentito che il ritmo del respiro derivasse solo dalle necessità di ossigenazione e fosse indipendente dalla necessità di raffreddamento. Una sudorazione efficace ha richiesto la sostanziale atrofia dell'apparato pilifero (sudare è inutile con una pelliccia) che però si è conservato in limitate aree dove rappresenta un vantaggio, per esempio sulla testa dove i capelli crespi dei nostri antenati contribuivano ad isolare il capo dal caldo mantenendo un'intercapedine umida. L'ispessimento della diploe cranica e un maggior numero di forami accessori ha contribuito allo scopo^(12,13,22).

Un effetto "collaterale" determinato dall'atrofia dei peli è stata l'impossibilità dei cuccioli di attaccarsi alla pelliccia della madre per farsi trasportare. La riduzione dell'apparato pilifero (già presente nell'*Australopiteco Afarensis*) ha costretto le madri a trasportare i figli in braccio spingendo sull'acceleratore del bipedalismo. Nel contempo la conseguente minore attività prensile degli arti inferiori (anch'essa documentata già nell'*A. Afarensis*) ha ridotto la capacità dei figli di aggrapparsi alla madre⁽²³⁾.

Ma c'è un altro aspetto da considerare. Sebbene la sudorazione risultasse termogeneticamente assai vantaggiosa per i nostri progenitori che dovevano cacciare

correndo in un ambiente caldo e arido (1 litro di acqua disperde circa 600 calorie di temperatura corporea) poneva poi il problema della reintroduzione dei liquidi e soprattutto del sodio perduto (1 litro di sudore contiene circa 2 g di Na) in un ambiente povero di acqua e ancor più povero di sodio. Per evitare la disidratazione e l'ipotensione si è sviluppata una forte pressione selettiva verso una genetica che mettesse a punto un efficace sistema di ritenzione idrico-salina^(24,25), pressione che è risultata più lunga e più prolungata nelle popolazioni nere africane⁽²⁶⁾ venendo a costituire quel "thirsty genotype"⁽²⁵⁾ che oggi ha perso il suo iniziale carattere protettivo contribuendo anch'esso all'attuale collisione evolutiva.

Capacità cognitive e running for hunt

Inseguire un animale in fuga senza perderlo dopo un lungo, estenuante inseguimento rappresenta un'altra priorità energetico-metabolica. Un animale che perde la preda inseguita rischia una deprivazione calorica potenzialmente condizionante la sua efficienza predatoria e quindi l'efficacia della successiva caccia. Un ghepardo che fallisce 3-4 attacchi consecutivi rischia la vita. Pertanto è stato necessario che il genere *Homo* sviluppasse (e quindi si selezionassero individui con) abilità cognitive utili a riconoscere i versi, scovare le tracce e i segni lasciati dall'animale in fuga, dedurre i tempi della fuga, la direzione presa e la distanza della preda. Era poi necessario costituire un ordine gerarchico-sociale con un leader in grado di coordinare il gruppo-branco e di ideare efficaci strategie predatorie (per esempio identificare l'area geografica più idonee in cui spingere le prede: gole, strettoie, dirupi etc). Il tutto in assenza di efficaci armi da lancio.

Occorreva poi trasmettere queste abilità alla prole, il che presuppone lo sviluppo di capacità sia di insegnamento che di apprendimento.

Ciò ha determinato una pressione selettiva anche a livello cognitivo avvantaggiando gli individui in grado di trasformare le esperienze maturate in schemi mentali e di adattare/accomodare gli schemi mentali maturati alle nuove circostanze (flessibilità). È l'ultimo livello evolutivo, quello più avanzato del cacciatore paleolitico e rappresenta il principio fondante di quella che viene indicata come "Epistemologia Genetica" che identifica lo sviluppo dell'intelligenza come la più elevata forma di adattamento umano all'ambiente.

L'acquisizione della funzione simbolica del pensiero (ultimo stadio del periodo senso motorio) rappresenta il presupposto alla funzione relazionale umana rappresentata dal linguaggio. È una capacità iniziata già nell'*H. Abilis* e conclusa nel primo *Sapiens* e nel *Neandertal* con l'abbassamento del laringe e la mutazione, cromosoma 7, del gene FOXP2⁽²⁷⁾.

Successivamente si sviluppa la capacità di costruire operazioni mentali su un progetto contingente come il comportamento da utilizzare per cacciare un animale

incontrato per caso (stadio operatorio concreto) che a sua volta precede evolutivamente l'intelligenza astratta e anticipatoria come la pianificazione di un progetto/strategia di caccia con appostamenti, reti, trappole etc (stadio operatorio formale)⁽²⁸⁾.

Certamente i *Sapiens* del Paleolitico erano predatori pericolosi, dotati di abilità cognitive (memoria anticipatoria, coordinamento con altri membri del gruppo, ideazione di armi etc) e secondo alcuni Autori così efficienti da contribuire all'estinzione della megafauna allora presente (the "overkilling hypothesis")⁽²⁹⁾.

Generalmente in natura... conclusioni

Generalmente gli animali sono assai più veloci dell'uomo, sia le prede che i predatori. Generalmente le prede hanno sviluppato velocità di punta un po' più elevate rispetto a quelle dei loro predatori naturali consentendo loro di scampare da eventuali attacchi. Generalmente le risorse energetiche e metaboliche servono per assicurare all'animale le migliori performance fisiche (e riproduttive) subordinando a queste l'evoluzione della massa cerebrale e dell'intelletto. Generalmente i predatori fisicamente più potenti e più adattati alla velocità sono anche quelli in grado di correre per minor tempo. Generalmente la selezione naturale favorisce la velocità perché nella filosofia biologica dell'interazione predatore-preda gli animali più lenti sono quelli fisicamente più deboli, troppo giovani o troppo vecchi, feriti o ammalati.

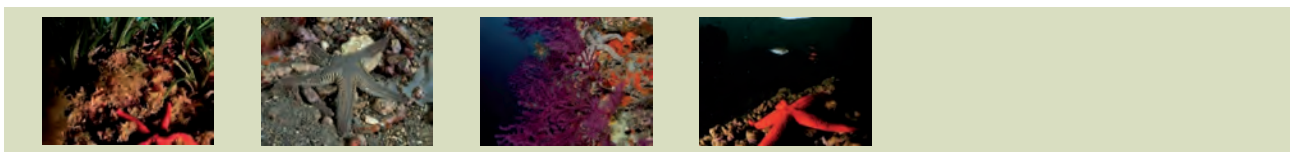
In questo panorama generale la specie *Homo Sapiens Sapiens* si è sviluppata seguendo un percorso evolutivo completamente differente che ha privilegiato le capacità aerobiche e di endurance sulla velocità e ha subordinato il metabolismo energetico allo sviluppo della massa cerebrale (e all'intelligenza). La naturale predisposizione alla carnivoria si è supportata attraverso una tecnica predatoria unica in natura basata sull'endurance running. Ciò ha prodotto un risparmio energetico che ha permesso di nutrire un cervello metabolicamente "affamato" il quale a sua volta sviluppandosi ha consentito di migliorare tecniche e strategie predatorie.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Gregorio F, Sudano M. Archeologia dell'alimentazione umana. G. Ital. Diabetol. Metab. 28: 223-232, 2008.
2. Stanford CB: The hunting apes: meat eating and the origins of human behavior. Princeton University Press, Princeton, 1999.
3. Curtis W, Marean. Sabertooth cats and their relevance for early hominid diet and evolution. J. Human Evolution. 18(6):559-582, 1989.
4. Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. Curr Anthropol. 36:199-221, 1995.
5. Leonard WR, Robertson ML, Snodgrass JJ, Kuzawa C.

- Evolutionary perspectives on human nutrition: the influence of brain and body size on diet and metabolism. *Am J Hum Biol.* 6: 77-88,1994.
6. Leonard WR, Robertson ML, Snodgrass JJ, Kuzawa C. Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comp. Biochem. Physiol. Part A* 136: 5-15, 2003.
 7. Cunnane CS, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem Phys. Part A* 136:17-26, 2003.
 8. Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis:the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr. Anthropol.* 36: 199–221, 1995.
 9. Robson SL, Wood B. Hominin life history: reconstruction and evolution *J. Anat.* 212: 394-425, 2008.
 10. Speakman JR. A nonadaptative scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the “predation releare” hypothesis. *Cell Metab.* 6:5-12: 2007.
 11. Currie P. Muscling in on hominid evolution. *Nature* 428: 373-374, 2004.
 12. Bramble DM, Lieberman DE: Endurance running and the evolution of Homo. *Nature* 432: 345-352,2004.
 13. Lieberman DE, Bramble DM. Brains, brawn and the evolution of human endurance running capabilities.. in:Grine FE, leagle JG, Leakey RE eds. *The first humans. Origin and early evolution of the genus Homo.* Springer, 2006.
 14. Kram R, Taylor R. energetics of running: a new perspective. *Nature* 346: 265-267, 1990.
 15. Dart R. Taung and its significance. *Natural history* 26: 315-327, 1926.
 16. Crompton RH, Vereecke EE, Thorpe SKS. Locomotion and posture from the common hominoid ancestor to fully modern hominins, with special reference to the last common panin/hominin ancestor *J. Anat.* 212: 501–543, 2008.
 17. Selles WI, Pataky TC, Caravaggi P, Crompton RU. Evolutionary robotic approaches in primate gait analysis. *Int. J. Primatol.* 31: 321-338, 2010.
 18. Liebermann DE, Venkadesan1 M, Werbel WA, Daoud1 AI, D’Andrea S, Davis IS, Mang’Eni RO, Pitsiladis Y. Foot strike patterns and collision forces in habitually barefoot versus shod runners. *Nature* 463: 531-535, 2010.
 19. Meldrum J. Midfoot flexibility, fossil footprint and sa-squatch steps: new perspectives on evolution of bipedalism. *J. Scient. Explorat.* 18: 65-79, 2004.
 20. Rolian C, Lieberman DE, Hamill J, Scott JW, Werbel W. Walking, running and the evolution of short toes in humans. *J. Exp.Biol.* 212:713-721, 2009.
 21. Crompton RH, Vereecke EE, Thorpe SKS. Locomotion and posture from the common hominoid ancestors to fully moderns hominids, with special reference to the last common panin/hominin ancestor. *J. Anat.* 212: 501-543, 2008.
 22. Zimmer C. Faster than a Hyena? Running may make humans special. *Science* 306: 1283, 2004.
 23. Watson JC Payne RC, Chamberlain AT, Jones RK, Sellers WI. The energetic cost of load-carrying and the evolution of bipedalism. *J. Hum. Evol.* 54: 675-683, 2008.
 24. Jackson FLC. An Evolutionary Perspective on salt, hypertension, and human genetic variability. *Hypertension* 17 [suppl I]: 1-129-I-132, 1991
 25. Lev-Ran A, Porta M. Sant and hypertension: a phylogenetic perspective. *Diabetes Metab. Res. Rev* 21: 118-131, 2005.
 26. Luft CF, Miller JZ, Grim CE. Fineberg NS, Christian JC, Daugherty SA, and Weinberger MH. Salt sensitivity and resistance of blood pressure age and race as factors in physiological Responses. *Hypertension* 17 [suppl I]: 1-102-I-108, 1991
 27. Marcus GF, Fisher SE. FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? *TRENDS in Cognitive Sciences*, in press.
 28. Piaget J. *L’epistemologia genetica.* Bari, G. Laterza Ed (2 Edizione), 2000.
 29. Diamond J. *Armi, acciaio e malattie.* (Chap. 7), Milano Einaudi, 2006.



Update sul meccanismo dell'inibizione della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e sulle possibili ricadute nell'uso clinico delle gliptine



C.B. Giorda
giordaca@tin.it

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5, Ospedale Maggiore, Chieri (TO)

Parole chiave: Incretine, DPP-4i, Vildagliptin, Sitagliptin, MAGE
Key words: Incretins, DPP-4i, Vildagliptin, Sitagliptin, MAGE

Il Giornale di AMD, 2014;17:33-37

Riassunto

Sulla base del meccanismo d'azione, i farmaci incretinici si dividono in incretino-mimetici e inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4i). Questi ultimi differiscono tra loro per la cinetica dell'inibizione e, di conseguenza, per l'entità e la qualità del blocco enzimatico. Gli DPP-4i possono presentare un meccanismo d'azione di tipo inibitore-substrato, con formazione di un complesso covalente reversibile (per esempio vildagliptin), oppure di tipo inibitore-competitivo senza interazioni covalenti, come sitagliptin. La diversa modalità di interazione influenza la durata dell'inibizione dell'attività catalitica della DPP-4. La comparazione diretta di vildagliptin vs sitagliptin ha dimostrato che vildagliptin determina una maggiore riduzione della mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), oltre a permettere di ottenere livelli ematici di glucagone inferiori, livelli plasmatici di GLP-1 attivo maggiori e una riduzione del valore della glicemia media giornaliera e dell'iperglicemia totale e basale. A oggi l'efficacia ipoglicemizzante e la sicurezza d'uso sono considerate elementi comuni a tutti gli DPP-4i, tuttavia in considerazione della provata attività ossidante della variabilità glicemica è probabile che questi effetti abbiano un valore aggiunto per alcune tipologie di pazienti.

Summary

On the basis of their mechanism of action, incretin drugs are divided into incretin-mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i). The latter differ from one other in inhibition kinetics and consequently in the extent and quality of the enzyme block. DPP-4i may act as substrate inhibitors, with formation of a reversible covalent complex (e.g. vildagliptin), or as competitive inhibitors without covalent interactions, like sitagliptin. The different mode of interaction influences the duration of the inhibition of DPP-4 catalytic activity. Direct comparison of vildagliptin vs sitagliptin demonstrated that vildagliptin allows for a greater reduction in the mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), as well as enabling lower serum glucagon levels and higher plasma active GLP-1 levels to be achieved and provides reduction in mean daily blood glucose level and total and basal hyperglycemia. Although glucose lowering efficacy and safety are considered common traits to all DPP-4i, considering

the oxidizing activity of glycaemic variability, it is likely that such effects have added value in specific subpopulations of patients.

Introduzione

Da alcuni decenni la comunità scientifica è venuta a conoscenza dell'esistenza di enterormoni chiamati incretine (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] e glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]), prodotti a livello intestinale, che hanno dimostrato di essere in grado di aumentare la secrezione insulinica e ridurre l'eccessiva secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente nel paziente con diabete di tipo 2 (DMT2), oltre a esercitare azioni su altri organi bersaglio, quali cervello, stomaco e miocardio. Tali caratteristiche hanno portato alla nascita di un importante filone di ricerca basato su questi ormoni, tuttavia la natura peptidica di GLP-1 e GIP, unitamente alla loro emivita plasmatica molto breve, hanno rappresentato un ostacolo all'impiego di questi ormoni nella terapia del DMT2.

Per superare gli ostacoli di cui sopra sono state sviluppate due diverse categorie di farmaci "incretinici": gli incretino-mimetici (GLP-1a) e gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4i) (o gliptine). Gli incretino-mimetici agiscono stimolando direttamente il recettore del GLP-1, mentre gli inibitori della DPP-4 hanno la capacità di aumentare i livelli ematici di GLP-1 attraverso l'inibizione della degradazione dello stesso GLP-1, attuata dalla DPP-4.

Il numero degli DPP-4i e dei GLP-1a sul mercato e in via di commercializzazione è in aumento e potenziali differenze tra i vari membri della classe potrebbero diventare fattori da considerare per individuare il farmaco che rappresenta la scelta migliore per ogni paziente.

Scopo di questa revisione della letteratura è quello di fornire un aggiornamento, in termini comparativi, sui meccanismi d'azione dei vari DPP-4i così da comprendere se eventuali differenze possono risultare di potenziale interesse e sostenere l'utilizzo di questi farmaci nella terapia del DMT2.

Meccanismi d'azione delle gliptine a confronto

Per quanto concerne le gliptine, sebbene condividano l'inibizione selettiva dell'enzima DPP-4, tali farmaci si differenziano tra loro per cinetica e dinamica di tale inibizione, caratteristica che si potrebbe tradurre in diverse entità e qualità del blocco enzimatico. Ne potrebbe derivare quindi una differente ricaduta clinica in conseguenza delle diverse modalità di inibizione.

È noto inoltre che alcune gliptine sono disponibili alla stessa dose giornaliera raccomandata (di 100 mg per vildagliptin [50 mg BID] e sitagliptin [100 mg QD], mentre 5 mg per saxagliptin e linagliptin [entrambe 5 mg QD]) e che tutti tali agenti sono risultati efficaci nel ridurre l'emoglobina glicata (HbA_{1c}). Tuttavia l'azione inibitoria esercitata dalle suddette molecole nei confronti della DPP-4 non è identica.

Tutti i composti appartenenti alla classe degli DPP-4i utilizzati nel trattamento del DMT2 sono inibitori reversibili ad alta affinità per l'enzima DPP-4, con costanti di inibizione (K_i) dell'ordine di alcune nanomoli⁽¹⁾. Vi sono, tuttavia, differenze nella modalità in cui tale interazione avviene: ad esempio vi sono molecole che legano in modo covalente la DPP-4 (definite inibitore-substrato) e altre che, invece, si caratterizzano per interazioni di tipo non covalente (definite inibitore competitivo)⁽²⁾.

Più nel dettaglio, nel caso di un substrato naturale il GLP-1 si associa e si dissocia dal sito catalitico della DPP-4 secondo delle costanti di associazione (k₁) e di dissociazione (k₋₁). L'interazione tra GLP-1 e DPP-4 causa il

blocco del GLP-1 nel sito catalitico e il simultaneo indebolimento del legame peptidico tra gli amminoacidi N-terminali 2 e 3 del GLP-1. In tempi molto brevi questo porta alla rottura del legame indebolito e alla conseguente dissociazione del GLP-1 inattivo dal sito catalitico. La dissociazione complessiva è quindi determinata da k₋₁ + k₂.

Ogni molecola di un inibitore competitivo della DPP-4, invece, compete con il substrato naturale (GLP-1) per il legame con l'enzima. Tale legame blocca il sito catalitico dell'enzima per un certo tempo, tuttavia la dissociazione è piuttosto rapida a causa della tipologia di legame (non covalente) che si forma tra l'enzima e l'inibitore competitivo.

Anche un inibitore-substrato compete con il substrato naturale (GLP-1) per ciascuna associazione. Il legame covalente dell'inibitore-substrato con la DPP-4 determina il blocco del sito catalitico fino alla rottura del legame stesso, che avviene dopo un tempo sufficientemente lungo e porta alla dissociazione dell'inibitore-substrato inattivo dal sito catalitico. Tale dissociazione è essenzialmente determinata da k₋₁ + k₂, con una k₂ molto lenta (Figura 1).

Sitagliptin, alogliptin e linagliptin formano interazioni non covalenti con i residui del sito catalitico della DPP-4, mentre l'inibizione operata da vildagliptin e saxagliptin è stata descritta come un processo in due fasi che implica la formazione di un complesso covalente reversibile inibitore-enzima. Poiché la velocità di legame inibitore-enzima è bassa e la dissociazione lenta, l'enzima riesce a raggiungere un equilibrio tra la forma attiva

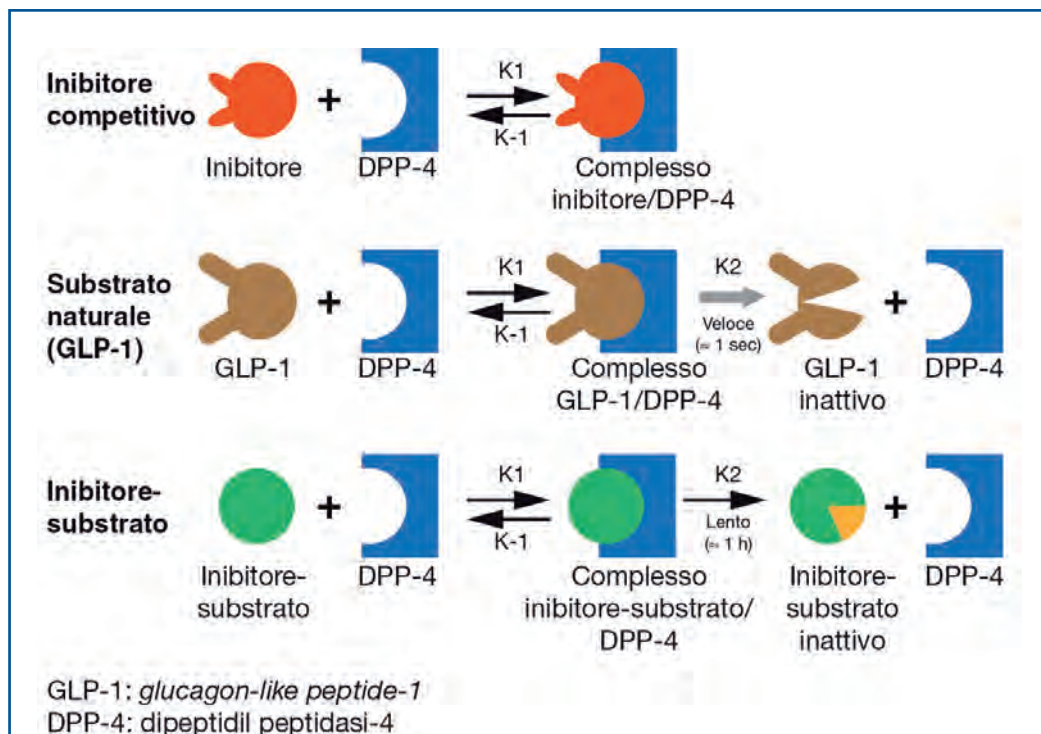


Figura 1. Rappresentazione schematica dell'interazione dell'enzima (DPP-4) con un inibitore competitivo, il substrato naturale (es. GLP-1) o un inibitore-substrato (modificatore covalente dell'attività enzimatica). Adattata da ref. 2.

e quella inattiva, condizione che fa sì che l'attività catalitica venga inibita anche dopo la completa eliminazione dal circolo del farmaco libero. Tale riscontro può contribuire a spiegare il motivo per cui vildagliptin e saxagliptin sono in grado di inibire la DPP-4 per un periodo più lungo di quel che la loro emivita plasmatica suggerirebbe⁽¹⁾. In particolare vildagliptin si dissocia lentamente dal sito catalitico della DPP-4 con una k_2 di circa 1 ora.

Fino a che un inibitore-substrato è legato in modo covalente al sito catalitico della DPP-4, l'enzima non può agire su alcun altro substrato. Una volta che l'inibitore-substrato si è dissociato dal sito catalitico dell'enzima, in un tempo dell'ordine di qualche frazione di secondo, un'altra molecola di inibitore andrà a interagire con tale sito catalitico. Da ciò deriva il blocco completo dell'attività della DPP-4 per tutto il tempo in cui i livelli di vildagliptin sono appropriati a consentire un'associazione efficace con il sito catalitico enzimatico. È stato riportato che l'inibizione della DPP-4 è praticamente pari al 100% fino a quando vi è una concentrazione di vildagliptin sufficiente (superiore a ~50 nM, come osservato ~10 ore dopo la somministrazione di una dose da 50 mg) a competere con il GLP-1 (Figura 2).

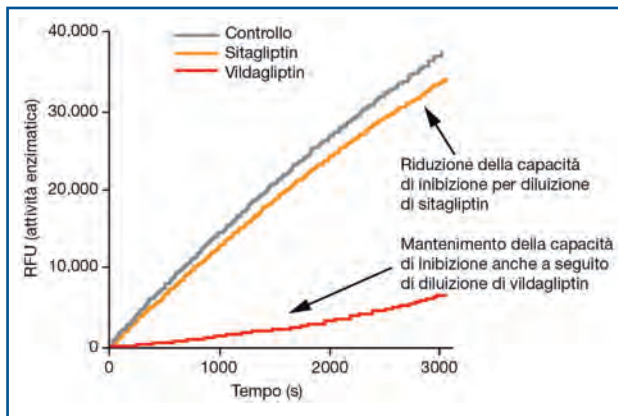


Figura 2. La DPP-4 umana ricombinante (10 ng) preincubata senza inibitore (controllo) o con sitagliptin (500 nM) o vildagliptin (50 nM) è stata diluita più di 100 volte in 0,5 mM H-Gly-Pro-AMC, poi ne è stata misurata l'attività.

DPP-4: dipeptidil peptidasi-4; RFU: unità di fluorescenza relativa (proporzionale all'attività enzimatica). Adattata da ref. 2.

Contrariamente all'inibitore-substrato, l'inibitore competitivo della DPP-4 segue la cinetica di Michaelis-Menten, pertanto inibisce l'enzima in modo dose-dipendente e solo fino a quando le sue concentrazioni sono sufficienti a competere con il substrato naturale (GLP-1). Pertanto se una data dose di inibitore determina un'inibizione del 90%, sarà necessaria una dose 10 volte superiore per ottenere un'inibizione del 99%.

È generalmente accettato che le varie gliptine presentino percentuali di inibizione molto simili tra loro, ma è altrettanto vero che l'entità dell'inibizione della DPP-4 è stata generalmente valutata *ex vivo* (cioè in campioni di plasma prelevati dopo assunzione *in vivo*

delle dosi) e non corretta per la reale diluizione del campione. L'effettiva percentuale di inibizione *in vivo* pertanto potrebbe essere diversa⁽¹⁾.

Un esperimento ha confermato quanto il tipo di legame tra DPP-4 e gliptina e la concentrazione dell'inibitore possano influenzare l'attività enzimatica della DPP-4. Dopo aver inibito l'attività enzimatica della DPP-4 *in vitro* con vildagliptin (50 nM) o sitagliptin (500 nM), le gliptine sono state diluite (sostanzialmente mimando una riduzione della concentrazione): con sitagliptin si è osservata un'immediata perdita di inibizione, mentre con vildagliptin non si è registrata perdita di inibizione neppure dopo 500 secondi. L'inibizione è andata poi lentamente scemando nel corso di diverse ore coerentemente con la sua emivita di dissociazione di ~55 min⁽²⁾.

Il tema del differente impatto sull'inibizione della DPP-4 da parte delle diverse gliptine nei pazienti con DMT2 è stato trattato anche da una recente meta-analisi condotta su studi clinici randomizzati controllati (RCTs) disponibili per i diversi DPP-4i. Il lavoro ha evidenziato come proprio gli DPP-4i differiscano tra di loro per alcuni parametri di inibizione della DPP-4, tra i quali la *weighted average inhibition* (WAI). Vildagliptin ha presentato il più alto valore di WAI, dato che contribuisce ad avvalorare ulteriormente l'ipotesi dell'esistenza di differenze tra le diverse gliptine nella cinetica di legame con la DPP-4 e, in termini ultimi, nell'entità dell'inibizione enzimatica (Tabella 1)⁽³⁾.

Tabella 1. Confronto tra diversi inibitori della DPP-4 relativamente ai parametri ritenuti correlati all'inibizione dell'enzima. Adattata da ref. 3.

Farmaco	Dose (mg)	Caratteristiche degli inibitori della DPP-4			
		Regime	Percentuale del tempo >80%	Valle	WAI
Sitagliptin	100	QD	100	80	91
Vildagliptin	50	BID	96	74	95
Saxagliptin	5	QD	40	66	77
Alogliptin	25	QD	99	80	88

DPP-4: dipeptidil peptidasi-4; Percentuale del tempo >80%: percentuale del tempo in cui si è osservata una inibizione della DPP-4 >80% nelle 24 ore; Valle: percentuale di inibizione della DPP-4 osservata a valle; WAI (*weighted average inhibition*): area sotto la curva tempo-effetto divisa per le 24 ore.

Riflessioni cliniche sulle differenze tra alcuni inibitori della DPP-4

Come noto, gli DPP-4i sono in grado di esercitare azioni sull'alfa e sulla beta cellula pancreatica in modo fisiologico e glucosio-dipendente attraverso un aumento dei livelli di GLP-1 e di GIP attivo: tali caratteristiche farmacologiche fanno sì che queste molecole rappresentino degli ottimi candidati per contenere le escursioni glicemiche nei pazienti con DMT2 e permettano un controllo fine della variabilità glicemica.

La prima evidenza in ordine di tempo in tale ambito è stata fornita da uno studio, della durata di 12 settimane, che ha valutato, attraverso il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM), l'impatto sulle fluttuazioni glicemiche giornaliere (misurate attraverso il parametro *mean amplitude of glycemic excursion* [MAGE]), dell'aggiunta (*add-on*) di vildagliptin 50 mg BID o sitagliptin 100 mg QD a un trattamento di background costituito da metformina in monoterapia in 38 pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati⁽⁴⁾.

Da questo primo studio è emerso come, all'endpoint alla 12^a settimana, la riduzione del MAGE sia stata significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con vildagliptin rispetto a quello che assumeva sitagliptin e che i pazienti trattati con vildagliptin presentavano anche livelli ematici di glucagone inferiori e livelli circolanti di GLP-1 attivo nelle fasi interprandiali maggiori (Figura 3)⁽⁴⁾.

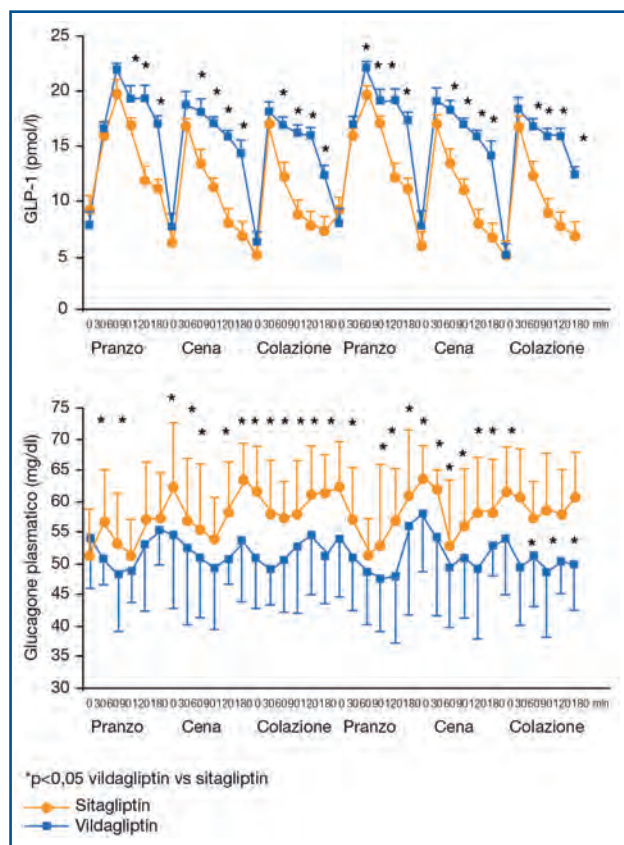


Figura 3. Livelli circolanti di GLP-1 attivo e glucagone dopo 12 settimane di trattamento con vildagliptin (50 mg BID) o sitagliptin (100 mg QD), entrambe in *add-on* a metformina, in pazienti con DMT2 non adeguatamente controllato. GLP-1: glucagon-like peptide-1. Adattata da ref. 4.

I risultati riportati hanno trovato conferma in un altro trial, che ha coinvolto un numero maggiore di pazienti (complessivamente 90) con DMT2 non controllati con metformina in monoterapia, ai quali sono state

aggiunte vildagliptin (50 mg BID) o sitagliptin (100 mg QD). Dopo 12 settimane di trattamento, benché i due agenti abbiano ridotto l'HbA_{1c} a livelli comparabili, nel gruppo trattato con vildagliptin è stata osservata anche una riduzione statisticamente significativa e superiore a quanto registrato nel gruppo sitagliptin delle escursioni glicemiche giornaliere (valutate attraverso il CGM e misurate mediante il MAGE)⁽⁵⁾.

È interessante notare inoltre come nei pazienti trattati con vildagliptin siano stati osservati livelli plasmatici di GLP-1 attivo significativamente più elevati in fase sia interprandiale sia postprandiale rispetto ai soggetti trattati con sitagliptin e come, sempre nel gruppo vildagliptin, siano stati riportati livelli di glucagone plasmatico significativamente inferiori in fase pre- e postprandiale⁽⁴⁾.

Tali riscontri sarebbero da attribuire a un più prolungato effetto inibitorio di vildagliptin nei confronti della DDP-4 conseguente a una differente cinetica di legame con l'enzima esistente tra le due gliptine⁽⁵⁾.

Sempre da questo studio è emerso che la riduzione del MAGE era associata positivamente sia alla riduzione dello stress ossidativo (valutato attraverso i livelli di nitrotirosina plasmatica), sia a quella dei *marker* di *low grade inflammation* che caratterizza il paziente con DMT2, quali interleuchina (IL)-6 e IL-18⁽⁵⁾. A ulteriore conferma i *marker* dello stress ossidativo e dell'infiammazione sistematica si erano ridotti in misura maggiore nei pazienti trattati con vildagliptin rispetto a coloro che avevano ricevuto sitagliptin⁽⁵⁾.

Sempre nell'ambito delle differenze in termini di impatto sulle oscillazioni glicemiche giornaliere tra vildagliptin e sitagliptin in soggetti con DMT2, è stato recentemente pubblicato lo studio giapponese J-VICTORIA che, in 20 pazienti con DMT2 non a target, ha documentato, attraverso il CGM, come, al termine delle due fasi di trattamento in cross-over (ciascuna della durata di 1 mese), la terapia con vildagliptin (50 mg BID) sia risultata superiore rispetto al trattamento con sitagliptin (50 mg QD; dose del farmaco comunemente impiegata in Giappone) nel ridurre la variabilità glicemica giornaliera (valutata attraverso il MAGE) e la glicemia media delle 24 ore⁽⁶⁾.

Ulteriori dati di confronto tra vildagliptin e sitagliptin derivano dallo studio OPTIMA, condotto in Francia su 30 pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia, alla quale sono state aggiunte, per un periodo di 8 settimane, vildagliptin (50 mg BID) o sitagliptin (100 mg QD). Anche in questo caso è stato effettuato il CGM, che ha evidenziato come l'aggiunta di vildagliptin abbia indotto un miglior controllo glicemico giornaliero rispetto all'*add-on* di sitagliptin, con una riduzione significativa (dal basale all'endpoint all'8^a settimana) da parte di vildagliptin di parametri quali la glicemia media delle 24 ore, il tempo (min/die) trascorso in euglicemia (70-140 mg/dl), l'iperglicemia totale e quella basale (ridotta del 41%). Secondo gli stessi Autori quest'ultimo effetto potrebbe

essere correlato alla prolungata inibizione della DPP-4 da parte di vildagliptin e ai conseguenti livelli elevati di GLP-1 presenti anche durante la notte, che garantirebbero un'efficace soppressione del rilascio pancreatico di glucagone e la riduzione della produzione epatica notturna di glucosio (Figura 4)⁽⁷⁾.

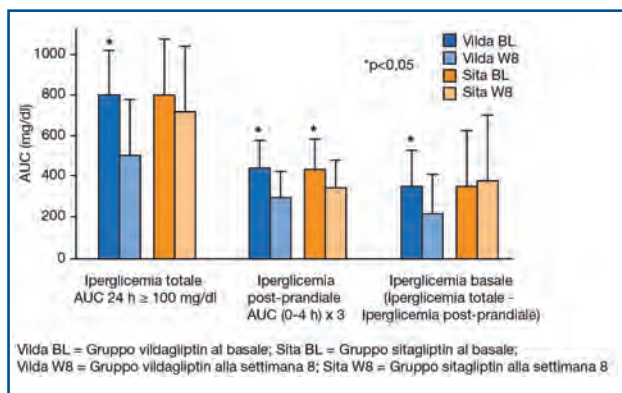


Figura 4. AUC al basale e dopo 8 settimane di trattamento con vildagliptin (50 mg BID) o sitagliptin (100 mg QD), entrambe in add-on a metformina, relativamente a iperglicemia totale, iperglicemia post-prandiale e iperglicemia basale. Adattata da ref. 7.

I dati riportati tendono nel loro complesso a evidenziare una maggiore capacità di vildagliptin di ridurre le escursioni glicemiche giornaliere, molecola che si configura quindi come un interessante strumento terapeutico per la gestione dei pazienti con DMT2.

Da un miglior controllo della variabilità glicemica giornaliera potranno trarre particolare beneficio sia i pazienti con DMT2 più instabile, soprattutto i più giovani, per la lunga aspettativa di vita che rende più probabile lo sviluppo di complicanze croniche vascolari, sia i pazienti più fragili, come gli anziani o coloro che presentano un rischio cardiovascolare più elevato, in quanto più esposti al rischio di ipoglicemie e delle relative conseguenze negative.

Conclusioni

Allo stato attuale sono evidenti alcune differenze pratiche tra i diversi DPP-4i in termini di dosaggio, fre-

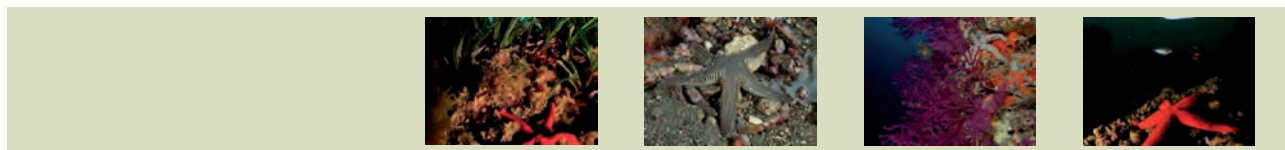
quenza e possibilità di impiego in sottopopolazioni particolari di pazienti, tuttavia l'efficacia ipoglicemizzante e la sicurezza d'uso sembrano essere elementi comuni a tutte le molecole.

Solo studi a lungo termine potranno evidenziare se esistono differenze in termini di riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari; l'esperienza clinica accumulata sino a oggi ci può indicare comunque quale molecola possieda le caratteristiche più adatte per ogni paziente con DMT2, caratteristiche a cui possono seguire differenze da considerare sul piano clinico.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 13(1):7-18, 2011.
2. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab.* 13(9):775-783, 2011.
3. Gibbs JP, Fredrickson J, Barbee T, Correa I, Smith B, Lin SL, et al. Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results. *J Clin Pharmacol.* 52(10):1494-1505, 2012.
4. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications.* 24(2):79-83, 2010.
5. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care.* 35(10):2076-2082, 2012.
6. Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study). *Cardiovasc Diabetol.* 11:92, 2012.
7. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab.* 38(4):359-366, 2012.



Inquadramento nutrizionale della persona con diabete



M. Parillo
mparill@tin.it

UO di Geriatria Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Dipartimento di Medicina Interna AORN S. Anna S. Sebastiano di Caserta

Parole chiave: Terapia medica nutrizionale, Carboidrati, Dieta, Counseling nutrizionale
Key words: Medical nutrition therapy, Carbohydrates, Diet, Dietary counseling

Il Giornale di AMD, 2014;17:38-42

Riassunto

L'alimentazione rappresenta il cardine della terapia del diabete. Scopo di una corretta alimentazione deve essere non solo il controllo glicemico ma anche il controllo di tutti i fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Solo una corretta terapia medica nutrizionale può raggiungere questo scopo. Come per la terapia farmacologica non esiste una "Dieta" che possa andar bene per tutte persone con diabete. D'altra parte una delle principali difficoltà che si incontra nella gestione del diabete è proprio la compliance alla dieta. E' quindi essenziale personalizzare l'approccio dietetico basandosi sulle caratteristiche fenotipiche, metaboliche e, cosa più importante, sulle abitudini alimentari.

Summary

Nutrition is the cornerstone of diabetes therapy. Purpose of proper nutrition must be not only glycemic control but also the control of all risk factors for cardiovascular disease. Only proper medical nutrition therapy can achieve this purpose. As for drug therapy there is not a "diet" that can be good for all people with diabetes. On the other hand one of the main difficulties encountered in the management of diabetes is its compliance to the diet. It is therefore essential to customize the dietary approach based on phenotypic characteristics, metabolic and, more importantly, on the eating habits.

Introduzione

L'alimentazione rappresenta il cardine della terapia del diabete. In particolare nel paziente affetto da diabete di tipo 2 in sovrappeso o obeso la sola riduzione ponderale attenua l'insulino-resistenza e può portare a normoglicemia. Nel paziente normopeso la dietoterapia può rappresentare l'unico trattamento efficace e può associarsi all'uso degli ipoglicemizzanti orali riducendone il consumo⁽¹⁻³⁾. Recentemente nello studio LOADD condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 in scadente controllo glicemico (HbA1c > 7%) un approccio nutrizionale intensivo ha portato ad una riduzione media dell'emoglobina glicosilata dell'0,4% in sei mesi e a una riduzione del numero di farmaci ipoglicemizzanti orali, nonché ad una riduzione della dose di insulina (nei soggetti insulinizati)⁽⁴⁾.

Alla stessa maniera nel diabetico tipo 1 la stretta os-

servanza di un preciso programma dietetico può garantire ad un paziente con diabete di tipo 1 un buon controllo glicometabolico e rallentare la genesi e la progressione delle lesioni micro e macroangiopatiche. A ciò si aggiunge la possibilità di ridurre le quantità di insulina da somministrare e quindi l'iperinsulinizzazione periferica, potenziale fattore aterogeno.

Una corretta alimentazione, inoltre, è l'unica terapia efficace nel controllo non solo della glicemia ma delle altre alterazioni metaboliche spesso associate alla malattia diabetica quali ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa ed iperuricemia, consentendo indubbi vantaggi nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari. La pluripontenzialità dell'alimentazione nella terapia del diabete ha portato alla sostituzione del termine "dieta" con Terapia Medica Nutrizionale che meglio indica il potenziale terapeutico della corretta alimentazione.

L'importanza dell'alimentazione nella gestione e prevenzione di patologie metaboliche, cardiovascolari e neoplastiche è ben evidenziato dai dati sulla dieta mediterranea. Diversi studi retrospettivi hanno evidenziato che essa è in grado di prevenire il diabete, le malattie cardiovascolari ed alcune neoplasie⁽⁵⁻⁷⁾. Recentemente è stato pubblicato uno studio d'intervento in prevenzione primaria durato circa 5 anni, che ha confrontato la dieta mediterranea e la classica dieta a basso contenuto grassi. La prima ha dimostrato di ridurre in maniera significativa gli eventi cardiovascolari, specialmente nei soggetti con diabete mellito⁽⁸⁾. I benefici effetti sulle malattie cardiovascolari della dieta mediterranea non dipendono solo dalla sua influenza sul metabolismo glicidico e lipidico ma anche dal suo potere antiossidante, legato agli alimenti caratteristici dell'alimentazione mediterranea (Tabella 1) che devono quindi essere

Tabella 1. Gli alimenti della dieta mediterranea.

Frutta e verdure
Legumi
Olio extravergine di oliva
Vino (in quantità moderata)
Noci
Pesce, carni alternative

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

sempre presenti nell'alimentazione di tutti ed in particolare nei soggetti con diabete.

Un'alimentazione idonea ed equilibrata è importante anche nella prevenzione della malattia diabetica. Diventa perciò indispensabile dare indirizzi dietetici precisi non solo ai soggetti con diabete manifesto, ma anche alle persone più a rischio di diabete per familiarità, soprattutto se obesi, e agli individui con intolleranza al glucosio. È stato dimostrato che una corretta alimentazione, (come verrà presentata in seguito) e l'aumento dell'attività fisica sono in grado di ridurre il rischio di insorgenza di diabete del 58% in soggetti predisposti al diabete⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Lo scopo della Terapia Medica Nutrizionale deve essere quindi di:

- Migliorare il controllo glicemico
- Prevenire e curare le complicanze del diabete
- Migliorare il quadro lipidico
- Ridurre il rischio cardiovascolare
- Permettere una buona qualità di vita

Una riflessione va fatta sull'ultimo aspetto: poiché il diabete è una malattia cronica le modifiche allo schema alimentare dovranno essere seguite per tutta la vita. È quindi essenziale che l'alimentazione debba consentire al paziente di poter continuare la propria vita sociale, senza diventar (come troppo spesso accade) un momento di "rivoluzione" all'interno della famiglia, che porta inevitabilmente all'isolamento della persona con diabete. Tutti i consigli alimentari troppo drastici e che tendono ad isolare il paziente devono essere considerati pericolosi e quindi vanno evitati.

Composizione della dieta

La composizione della dieta per il soggetto con diabete ha una storia lunga e contrastante. Si è passati dalla drastica restrizione dei carboidrati in epoca pre-insulinica, che rappresentava l'unica via per non far aumentare la glicemia, a diete ad alto contenuto in carboidrati (fino al 65% dell'energia totale). Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi su diete a diversa composizione per il trattamento del diabete e nelle conclusioni si legge: "Il comportamento alimentare e le scelte alimentari sono spesso personali ed è più realistico per le modifiche alimentari che queste siano personalizzate piuttosto che utilizzare un approccio standard per tutti (one-size- fit- all)"⁽¹¹⁾.

Questo principio è anche alla base delle ultime raccomandazioni nutrizionali ADI-AMD-SID 2013, come già riportato da ADA e EASD, dove viene ribadito che la quota di carboidrati può variare in base alle caratteristiche metaboliche e alle abitudini alimentari del paziente⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Come è facile intuire, quindi, non esiste una "dieta per diabetici" che possa essere considerata valida per tutti i pazienti, bisogna invece cercare di personalizzare il più possibile lo schema dietetico in modo da adeguarlo al singolo paziente per ottenere una buona adesione. Bisogna tener conto del tipo di diabete, dell'età del paziente, della sua attività lavorativa, del suo stile di vita, delle sue abitudini e preferenze alimentari, dei contesti nei quali si alimenta, di eventuali patologie associate, oltre che di particolari stati fisiologici, quali gravidanza e accrescimento.

La principale causa di morte del paziente diabetico è la cardiopatia ischemica. La dieta deve quindi non solo aiutare a mantenere costanti i livelli glicemici ma deve agire anche su tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Principali raccomandazioni nutrizionali per le persone con diabete tratte dalle Raccomandazioni Nutrizionali ADI-AMD-SID 2013-2014⁽¹⁴⁾

L'apporto calorico dei grassi totali deve essere inferiore al 35% dell'apporto calorico totale giornaliero.

L'apporto di colesterolo con la dieta deve essere inferiore a 300 mg/die e deve essere ridotto ulteriormente (<200 mg/die) se i livelli plasmatici sono elevati.

L'apporto di grassi saturi deve essere < 10% dell'apporto calorico giornaliero e un'ulteriore riduzione si raccomanda a pazienti che hanno valori elevati di colesterolo LDL (< 8%).

Gli acidi grassi trans devono essere drasticamente ridotti.

È possibile ottenere un apporto adeguato di acidi grassi polinsaturi omega 3 consumando pesce almeno tre volte la settimana e due porzioni di verdure a foglie verdi quotidianamente.

L'assunzione di carboidrati può variare tra il 45% e il 60% dell'energia totale. L'apporto più appropriato nell'ambito di questo intervallo, per i soggetti con diabete tipo 1 e 2, dipende dalle loro caratteristiche metaboliche

Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati, ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die, nelle persone con diabete

I vegetali, i legumi, la frutta ed i cereali integrali devono far parte integrante della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni è particolarmente importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso indice glicemico.

L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti da introdurre nella dieta delle persone con il diabete. Una dieta con basso indice glicemico determina un miglioramento del controllo glicemico

Se desiderato e se in buon compenso glicemico una piccola quota di saccarosio e altri zuccheri aggiunti (non più del 10% dell'energia totale) può sostituire altri alimenti ad alto indice glicemico.

Nelle persone con diabete è raccomandata una assunzione di fibra > 40 g/die (o > 20 g/1000 kcal/die) di tipo soprattutto solubile. In caso di scarsa tolleranza all'assunzione di simili quantità di fibra, l'apporto di fibra non dovrebbe comunque essere inferiore a quello raccomandato per la popolazione generale (14 g/1000 kcal).

Un introito proteico effettivo tra gli 0.8 e i 1.0 g/kg è consigliato nei pazienti diabetici con grado iniziale di nefropatia, mentre in pazienti con nefropatia conclamata è indicato un introito proteico non superiore a 0.8 g/kg al di.

Nel diabete mellito tipo 1 con nefropatia conclamata, le proteine dovrebbero essere assunte nella quantità di 0.8 g/kg di peso al di, cioè al limite inferiore del valore normale raccomandato

Una riduzione dell'apporto proteico fino a 0.6 g/kg di peso al di può essere consigliato in pazienti nei quali vi è una progressione nel decremento della VFG nonostante l'ottimizzazione del controllo metabolico e della pressione arteriosa e l'uso di ACE inibitori e di ARB

Per approfondimento vedi voci bibliografiche 12-29.

Come procedere nella compilazione della dieta

Nella compilazione della dieta in macronutrienti bisognerà tener conto delle raccomandazioni riportate sopra, utilizzando gli alimenti della dieta mediterranea (importanti per la prevenzione cardiovascolare) e preoccupandosi di ottenere la completa adesione del paziente.

te. È ben noto che pochi sono i pazienti che seguono le nostre prescrizioni dietetiche e la responsabilità di una mancata adesione va condivisa tra medico e paziente

Perché una prescrizione non viene seguita? Perché la terapia di un paziente cronico richiede una serie di comportamenti che incidono su tutti gli aspetti della vita di una persona: lavoro, amici, tempo libero, abitudini alimentari e stile di vita. Al paziente cronico il medico proibisce mille attività e ne impone altre cento, senza rendersi conto della rivoluzione che in pochi minuti sta portando alla sua vita.

Anche per la terapia medico nutrizionale è necessario quindi parlare di Educazione Terapeutica.

“L'Educazione Terapeutica dovrebbe permettere al paziente di acquisire e mantenere le capacità e le competenze che lo aiutano a vivere in maniera ottimale con la sua malattia... È finalizzata ad aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la natura della malattia e dei trattamenti, a collaborare attivamente alla realizzazione del percorso terapeutico e a prendersi cura del proprio stato di salute, per mantenere e migliorare la propria qualità di vita” (O.M.S. – 1998)⁽³⁰⁾

Dobbiamo quindi fare educazione terapeutica e, nello specifico, *counseling nutrizionale*.

Obiettivi del Counseling Nutrizionale

- rendere il paziente consapevole delle abitudini alimentari errate
- sfatare i falsi miti alimentari
- rendere il paziente autonomo nella gestione di un comportamento alimentare corretto

Come migliorare l'adesione alla dieta nella pratica clinica

Prima di compilare qualsiasi dieta è essenziale inquadrare il paziente sia da un punto di vista metabolico che per le sue abitudini alimentari attuali (Tabella 2). Per la prima fase è bisogna valutare: a) antropometrica (peso, altezza circonferenza vita); b) anamnesi su eventuali “diete” fatte nel passato e storia del peso; c) tipo di diabete e il grado di compenso del diabete; d) presenza di eventuali iperlipidemie e di alterazioni della funzione renale ed epatica.

Particolare attenzione va posta all'anamnesi sul tipo di lavoro, sedentario o meno e sull'attività fisica praticata. La quota di carboidrati da consigliare varia in modo importante in relazione alla presenza di ipertrigliceridemia e sedentarietà.

Dopo aver determinato la migliore composizione in macronutrienti bisogna cercare di adattarla al singolo paziente, tenendo in debito conto le sue abitudini alimentari.

Va quindi fatta un'anamnesi alimentare:

Quali e quanti cibi vengono giornalmente introdotti (consumo settimanale dei vari alimenti, calorie introdotte, ripartizione dei principi nutritivi...).

Come vengono scelti i pasti (programmati o improvvisati, per tradizione familiare, in base al gusto, per praticità, in base alla situazione economica...).

Tabella 2. Elementi costitutivi dell'anamnesi alimentare.

Numero dei pasti
Orario dei pasti
Sede dei pasti
Durata dei pasti e tempo di consumo dei pasti
Intervallo tra i pasti
Introito ponderale (quanti/qualitativo)
Introito extraponderale (quanti/qualitativo)
Introito idrico (e di altre bevande)
Alterazioni comportamento alimentare, binge eating, night eating, spiluccamento, “pascolamento”, ecc.

Dove vengono consumati i pasti (casa, mensa, bar, seduti a tavola oppure in piedi...).

Il metodo più veloce e pratico per l'anamnesi alimentare è l'inchiesta sui consumi delle 24 ore (24-hour recall) che documenta le quantità di tutti i cibi e le bevande assunte da un individuo nelle 24 ore precedenti.

Molte persone non ricordano cosa hanno mangiato e non sono in grado di stimare accuratamente le quantità consumate (flat slope syndrome: chi mangia poco *sovrastima* e chi mangia troppo *sottostima*)⁽³¹⁾. D'altra parte il consumo di un giorno non riflette quello che si ha negli altri giorni della settimana (per esempio differenza tra giorni feriali e festivi). È comunque necessario che venga somministrato da personale addestrato al suo uso. È un metodo non abbastanza preciso e da utilizzare solo in casi particolari, come per un primo approccio e con poco tempo a disposizione.

Un metodo certamente più preciso è il Diario Alimentare^(31,32).

Registrazione a cura del paziente di tutti i cibi e bevande consumate nell'arco di uno specifico periodo di tempo (in genere 3-7 giorni). Non dipende dalla memoria, in quanto la registrazione va fatta mentre o subito dopo mangiato. In ogni caso c'è una tendenza alla sottostima dell'alimentazione e non è possibile identificare esattamente le porzioni, per cui a volte si associa la pesata o l'uso di un album fotografico con le figure delle porzioni^(34,35,36).

Vantaggi del Diario Alimentare

- Ideale per i pazienti da responsabilizzare, come quelli con difficoltà a perdere peso, con disturbi alimentari compulsivi (bulimia), per gli anoressici e i pazienti con diabete instabile.
- Associabile a pesata degli alimenti per avere un'idea più precisa dei consumi energetici
- In alternativa i consumi possono essere espressi attraverso misure casalinghe.

Problemi del Diario Alimentare

- Molte persone non sono sufficientemente motivate a registrare i consumi
- Necessità di personale qualificato (dietista) per rivedere e commentare il diario (ricette e preparazione dei cibi)

Un ulteriore strumento è il questionario di frequenza di assunzione degli alimenti (FFQ, food frequency questionnaires) che mira a valutare il consumo di alimenti su un lungo periodo di tempo (settimane o mesi)^(37,38). È costituito da una lista di tutti gli alimenti e dalla frequenza di consumo (giornaliero, settimanale, mensile). È certamente il

metodo più attendibile ma richiede una buona educazione del paziente e molto tempo per la compilazione.

Nel nostro centro abbiamo preparato un piccolo questionario che riporta gli alimenti più importanti per un soggetto con diabete con la relativa frequenza di consumo (Tabella 3).

Questo questionario può essere compilato rapidamente e da un'idea abbastanza precisa degli alimenti che sono consumati dal nostro paziente, può quindi essere considerato un buon punto di partenza per la compilazione di uno schema alimentare personalizzato.

Conclusioni

La terapia medica nutrizionale rappresenta un'arma molto importante per la prevenzione ed il trattamento del diabete mellito e delle complicanze cardiovascolari. Non esiste "una

dieta per diabetici" cioè un'alimentazione che possa andare bene per tutte le persone con diabete. In un futuro prossimo si potrà compilare la dieta sulla base delle caratteristiche genetiche del soggetto. Diversi studi hanno infatti dimostrato che il corredo genetico dell'individuo influenza in maniera significativa la risposta alle diverse componenti della dieta. Ad oggi l'alimentazione va personalizzata (*fenotipizzazione: utilizzando un principio oggi tanto in uso per il trattamento farmacologico*) non solo sulla base delle caratteristiche metaboliche del paziente ma soprattutto tenendo in debito conto le sue abitudini alimentari ed il suo stile di vita. Al fine di assicurare un'aderenza alla terapia medico nutrizionale si dovrà quindi evitare di fare "prescrizioni di diete" ma fare un programma di Educazione Alimentare personalizzato: Solo così si potranno sfruttare le grandi potenzialità di questo trattamento.

Conflitto di interessi: nessuno.

Tabella 3. Questionario sulle abitudini alimentari.

1.	quanti pasti fa al giorno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2.	consumo e frequenza alimenti				
	Tipo	Frequenza			
		Giornaliera	Settimanale	Mensile	
COLAZIONE	Latte Caffè Fette biscottate Biscotti Cereali Yogurt Merendine Brioche Succhi di frutta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PRANZO	Pasta Riso Legumi Minestrone Carne Pesce Uova Latticini Salumi Pane Verdure Formaggi Frutta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CENA	Pasta Riso Legumi Minestrone Carne Pesce Uova Latticini Salumi Frutta Pane Verdure Formaggi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SPUNTINI	Frutta Yogurt Crackers Snacks (<i>patatine, cioccolata</i>) Succhi di frutta Merendine Caffè Bibite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

BIBLIOGRAFIA

- Lean M.E.J., Powrie J.K., Anderson A.S., Garthwaite P.H.: Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 7: 228, 1990.
- SIO- ADI: Standard Italiani per la Cura dell'Obesità.
- Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Look AHEAD Research Group, Wing RR. *Arch Intern Med.* 27: 170 (17): 1566- 75, 2010.
- Coppell KJ, Kataoka M, et al. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ.* 20:341, 2010.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.:Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 359: 229-241, 2008.
- F. Sofi, R. Abbate, G. Gensini, A. Casini. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337: a1344, 2008.
- Panagiota N. Mitrou, PhD; Victor Kipnis, PhD; Anne C. M. Thiébaud, and all.Mediterranean Dietary Pattern and Prediction of All-Cause Mortality in a US Population Results From the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.*167(22):2461-2468, 2007.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 25: 1-13, 2013.
- Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 344: 1343, 2001.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 346: 393, 2002.
- Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 97(3):505-16, 2013.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes *Diabetes Care*:36(suppl 1): S22-23, 2013.
- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 14:373-94 2004.
- La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito. Raccomandazioni ADI AMD SID 2013-2014. http://www.aemme-di.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann Rev Nutr.*15: 473-493, 1995.
- Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 response in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 77: 605-611, 2003.
- Garg A. High-monounsaturated fat diets for patients with diabetes mellitus: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr;* 67 (suppl.): 577S-582S,1998.
- Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care.* 24: 619-624, 2001.
- ThomasD, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane systemic Reviews.* Issue 1. 2009.
- M. Parillo. G. Annuzzi, A. A. Rivellese, L. Bozzetto, R. Alessandrini, G. Riccardi: Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine.* 227 – 229, 2011.
- Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P, Colagiuri S.: Low glycaemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 26: 2261, 2003.
- Giacco R., Parillo M., Rivellese A.A., et al.: Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low glycaemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycaemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 23: 1461, 2000.
- Peterson D.B., Lambert J., Gerring S., et al.: Sucrose in the diet of diabetic patients--just another carbohydrate? *Diabetologia.* 29: 216, 1986.
- Bornet F, Haardt M.J., Costagliola D., Blayo A., Slama G.: Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglycemic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 28: 213, 1985.
- Slama G., Haardt M.J., Jean-Joseph P., et al.: Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet.* 2: 122, 1984.
- Gardner C, Kiazand A, Alhassan S, Soowon K, Stafford R, Balise R, Kraemer H, King A: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA.* 297: 969-977, 2007.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC: Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 166: 285-293, 2006.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 153:147-157, 2010.
- Larsen TM, Dalskov S-M, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycaemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med.* 363: 2102-2113, 2010.
- Patient's therapeutic Education. OMS 1998, Europe Regional Office, Copenhagen ISBN 92 890 1298 6 EUR/ICP/QCPH 01 01 Rev 2 http://whqlibdoc.who.int/euro/1998-99/9289012986_ita.pdf
- Gersovitz M, Madden JP, Smiciklas-Wright H. Validity of the 24-hr dietary recall and seven-day record for group comparison. *J Am Diet Assoc.* Jul:73(1):48-55, 1978.
- Briefel RR, Sempos CT, McDowell MA, Chien S, Alaimo K. Dietary methods research in the third National Health and Nutrition Examination Survey: underreporting of energy intake. *Am J Clin Nutr.* 65:1203S-9S,1997.
- Burke BS. The dietary history as a tool in research. *J Am Diet Assoc.* 23:1041-6, 1947.
- Cypel YS, Guenther PM, Petot GJ. Validity of portion-size measurement aids: a review. *J Am Diet Assoc.* 97:289-92,1997.
- Nelson M, Haraldsdóttir J. Food photographs: practical guidelines I. Design and analysis of studies to validate portion size estimates. *Public Health Nutr.* 1:219-30,1998.
- Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr.* 124:2245S-317S,1994.
- Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr.* 8:1123-32, 2005.
- Pisani P, Faggiano F, Krogh V, Palli D, Vineis P, Berrino F. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol.* 26 Suppl 1:S152-60,1997.

Analisi della degenza media e della mancata segnalazione di malattia in pazienti diabetici ricoverati nell'anno 2012



A. Aglialoro¹, P. Landa², P. Colangelo³, R. Guido¹, M. Patrone¹, A. Corsi¹

a.aglialoro@yahoo.it alberto.aglialoro@asl3.liguria.it

¹ SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese; ² Dipartimento di Economia DIEC - Università degli Studi di Genova; ³ Sistema Informativo Automatizzato P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

Parole chiave: Ospedalizzazione, Scheda di dimissione ospedaliera (SDO), Degenza media, Mancata segnalazione di malattia, Errata codifica di gravità

Key words: Hospitalization, Hospital Discharge Card (SDO), Mean hospitalized stay, Missed diabetic disease registration, Inadequate wrong code

Il Giornale di AMD, 2014;17:43-46

Riassunto

Premessa. Una corretta compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è fondamentale per ottenere un adeguato rimborso economico per le prestazioni effettuate. Troppo frequentemente si assiste ad una mancata segnalazione della malattia e ad una errata codifica di gravità.

Scopo. Abbiamo voluto documentare la percentuale di mancata segnalazione della malattia diabetica nei pazienti ricoverati presso l'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012.

Materiali e metodi. Abbiamo valutato le SDO dei pazienti diabetici ricoverati verificando la corretta compilazione di tali schede in relazione alla presenza o meno dell'annotazione del diabete in tutti i casi previsti (sia come diagnosi principale che secondaria). Abbiamo analizzato tutte le SDO che presentavano nella diagnosi di dimissione uno dei codici della malattia diabetica. In un secondo momento abbiamo verificato la mancata segnalazione di malattia diabetica attraverso 3 parametri: esenzione per malattia (013.250), terapia ipoglicemizzante ed HbA1c patologica.

Risultati. Su un totale di 21.084 ricoveri le SDO contenenti uno dei codici per il diabete sono state 1.481 pari al 7.02% di tutti i ricoveri. La prevalenza per sesso è stata: uomini 55.44%, donne 44.56% (età media 74.4 ± 11.9 anni, rispettivamente 73.1 ± 10.9 e 76 ± 12.8). Il diabete è riportato come diagnosi principale in 72 SDO (4.86% del totale dei pazienti diabetici) e come diagnosi secondaria in 1.409 SDO (95.14%). La degenza media dei ricoveri dei diabetici risulta significativamente più lunga rispetto ai non diabetici (24.41 vs 21.16 giorni) tanto che tali pazienti pur rappresentando il 7.02% dei ricoveri hanno consumato l'8.1% di tutte le giornate di degenza. Una verifica della percentuale di mancata segnalazione di malattia diabetica attraverso altri parametri (esenzione per malattia 013.250, terapia ipoglicemizzante ed HbA1c patologica) svela ulteriori 1.378 diabetici che aggiungendosi ai 1.481 (totale 2.829) au-

mentano sensibilmente il consumo di tutte le giornate di degenza (15.42%).

Conclusioni. La presenza del diabete nelle SDO determina un notevole allungamento dei tempi di degenza con conseguente maggior consumo di risorse. I codici indicanti il diabete generico (250.0 e 250.9) erano presenti nel 73.88% delle SDO, questo indurrebbe a ritenere che la maggior parte dei pazienti che si ricovera per diabete in ospedale è senza complicanze. Abbiamo verificato un uso di codici inesatti che non evidenziavano la presenza di complicanze micro e macrovascolari determinando spesso una mancata assegnazione del ricovero ad un DRG di tipo complicato. In conclusione i nostri dati mostrano che la compilazione delle schede è stata insoddisfacente per quanto riguarda il diabete sia per una probabile mancata segnalazione della malattia (48.2%) che per una errata codifica di gravità.

Summary

Introduction. Fill out the hospital discharge card (SDO) in right and proper way is basic to refund the health service delivered. Most frequently missed disease registration and wrong compilation of SDO occur after discharge.

Aim. Aim of our study is to observe annual percentage rate of missed DM registration between all patients admitted to "Villa Scassi" Hospital - Genoa, in 2012.

Materials and methods. We assessed the diabetic patients SDO admitted to the hospital in 2012 and we checked adequate compilation of itself related to diabetic disease (both main diagnosis or secondary diagnosis) whenever it occurred. We examined all SDO that had at least one (or more) code of diabetic disease. Thereafter we assessed missed diabetic disease registration by means of 3 criterions: ticket exemption (013.250), antidiabetic therapy and HbA1c value.

Results. Upon 21.084 patients admitted to the hospital, SDO with at least one diabetic illness code were 1.481 (7.02%). Gender prevalence was: 55.44% men, 44.56% women (ave-

rage: 74.4 ± 11.9 years, respectively 73.1 ± 10.9 and 76 ± 12.8). Diabetes mellitus was recorded as main diagnosis in 72 SDO (4.86% upon the whole diabetic patients) and as secondary diagnosis in 1.409 SDO (95.14%). In diabetic patients mean hospitalized stay results significantly longer than other patients (24.41 vs 21.16 days). These patients (7.02% upon total admitted) ascribe to 8.1% of all days hospital stay. Assess missed diabetic disease registration, by means other criterions (ticket exemption (013.250), antidiabetic therapy and HbA1c value), reveals 1.378 diabetic patients in addition to 1.481 (2.829 at all), increasing considerably days hospital stay (15.42%).

Conclusions. Diabetes Mellitus code diagnosis recorded in hospital discharge card (SDO) requires a remarkable prolongation of hospitalization time with higher costs and more health resources consumption. Codes ascribe to generic diabetes mellitus (250.0 and 250.9) were in 73.88% of SDO, making to believe that most diabetic patients admitted in the hospital are without complications. We assess a large number of codes unable to highlight micro and macrovascular complications frequently inducing a mistake in SDO in order to ascribe a DRG without complications. In conclusion our dates show that fill out the hospital discharge card (SDO) in right and proper way was been unsatisfactory regard diabetes mellitus; it depends both on missed diabetic disease registration (48.2%) and on use of inadequate wrong code to detect a serious illness.

Introduzione

Il sistema DRG (Diagnosis Related Group) come sistema di finanziamento prospettico per la valutazione e la tariffazione delle prestazioni sanitarie di assistenza ospedaliera ha determinato una piccola rivoluzione nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. L'introduzione delle scheda di dimissione ospedaliera (SDO) e della possibilità di utilizzare un sistema di classificazione isorisorse delle prestazioni di ricovero mette a disposizione sia degli ospedali che delle Aziende Sanitarie e delle Regioni una mole preziosa di dati sulla morbilità ospedaliera, utili sia per valutazioni di performance a livello dei singoli erogatori, sia per analisi della domanda di ricovero. Inoltre, accanto al finanziamento per prestazioni sono previsti ulteriori finanziamenti per lo svolgimento di alcune funzioni quali, per esempio, le attività di emergenza e l'erogazione di prestazioni di alta specialità. Le tariffe sono associate ai casi trattati, classificati secondo il sistema dei DRG, che raggruppa i singoli casi in gruppi omogenei di patologie che richiedono l'utilizzo di risorse di uguale peso economico⁽¹⁻³⁾. I codici utilizzati per la definizione delle patologie di dimissione sulla scheda sono quelli della Classificazione internazionale delle malattie (ICD9CM)^(4,5). In base alla diagnosi di dimissione principale i pazienti vengono attribuiti a una delle 25 categorie diagnostiche principali (MDC) e successivamente i pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico sono aggregati ai DRG chirurgici; in assenza di questo il caso viene attribuito ai DRG medici. Per l'attribuzione finale del DRG sono determinanti non solo la diagnosi principale e gli interventi chirurgici

ma anche l'età, il sesso, la presenza di co-morbilità e/o di complicanze che possono aggravare la malattia principale e le modalità di dimissione. Sulla base del DRG che viene attribuito ad ogni singolo ricovero, l'ospedale viene rimborsato per la prestazione⁽⁶⁾. Una corretta compilazione della SDO è quindi fondamentale per ottenere un adeguato rimborso economico per le prestazioni effettuate e per consentire una descrizione accurata del livello di complessità della casistica trattata.

Considerata la prevalenza del diabete nella popolazione generale, un consistente numero di ricoveri viene effettuato per la cura del diabete mellito o delle sue complicanze e inoltre molte altre patologie, causa principale di ricovero, presentano il diabete tra le più frequenti co-morbilità, pertanto una più o meno corretta codifica della patologia diabetica sulla scheda di dimissione ospedaliera può influenzare sensibilmente sia il livello di complessità dell'episodio di ricovero che il relativo rimborso economico⁽⁷⁻¹⁰⁾. Com'è ben noto per il diabete sono disponibili 9 codici ICD-9 ed è stato dimostrato che il non riportare la presenza di diabete o utilizzare un codice ICD generico del diabete anziché quello di una sua forma complicata può determinare una riduzione anche del 50% del rimborso della prestazione e una sottostima della complessità dell'episodio di cura. Nel nostro studio abbiamo valutato le SDO di tutti i pazienti ricoverati presso l'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012 analizzando la diagnosi (principale e secondarie) di dimissione e i DRG dei pazienti diabetici.

Scopo del lavoro

Obiettivo del lavoro è stato quello di documentare, attraverso la valutazione delle SDO dei pazienti ricoverati presso l'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012, la percentuale di mancata segnalazione della malattia diabetica, l'errata codifica di gravità e la durata di degenza media per valutarne l'impatto sui costi e sulla complessità di cura.

Materiali e metodi

Abbiamo valutato le SDO dei pazienti diabetici ricoverati verificando la corretta compilazione di tali schede in relazione alla presenza o meno dell'annotazione del diabete in tutti i casi previsti (sia come diagnosi principale che secondaria). Abbiamo analizzato tutte le SDO che presentavano nella diagnosi di dimissione uno dei codici della malattia diabetica (Tabella 1). In un secondo momento abbiamo verificato la mancata segnalazione di malattia diabetica attraverso 3 parametri: esenzione per malattia (013.250), terapia ipoglicemizzante ed HbA1c patologica. Il confronto tra i gruppi è stato effettuato mediante queries su database Oracle 10 g. I dati sono espressi come n., % e medie \pm DS. I confronti sono stati effettuati mediante *t* test di Student o Anova, quando indicata.

Tabella 1. Frequenza dei codici ICD-9 specifici del diabete.

Cod. ICD9	Frequenza dei codici ICD9 specifici del diabete in diagnosi principale o in una delle diagnosi secondarie	% Diagnosi primaria	% Diagnosi secondaria
250.0	Diabete senza complicanze	48,30%	66,37%
250.1	Diabete con chetoacidosi	0,00%	0,68%
250.2	Diabete con coma	5,11%	0,34%
250.3	Diabete con complicanze renali	2,84%	0,34%
250.4	Diabete con complicanze retiniche	8,52%	1,42%
250.5	Diabete con complicanze neurologiche	0,00%	1,42%
250.6	Diabete con complicanze vascolari	15,91%	4,32%
250.7	Diabete con altre complicanze specificate	6,25%	18,37%
250.8	Ipotipicemia diabetica, shock ipoglicemico in paziente	9,09%	0,54%
250.9	Diabete con complicanze non specificate	3,98%	2,09%
V58.67	Codice aggiuntivo per l'utilizzo di insulina a lungo termine	0,00%	4,12%

Il protocollo è stato approvato dal Comitato etico locale e i dati sono stati raccolti nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki.

Risultati

Su un totale di 21.084 ricoveri le SDO contenenti uno dei codici per il diabete sono state 1.481 pari al 7.02% di tutti i ricoveri. La prevalenza per sesso è stata: uomini 55.44%, donne 44.56% (età media 74.4 ± 11.9 anni, rispettivamente 73.1 ± 10.9 e 76 ± 12.8).

Il diabete è riportato come diagnosi principale in 72 SDO (4.86% del totale dei pazienti diabetici) e come diagnosi secondaria in 1409 SDO (95.14%).

La degenza media dei ricoveri dei diabetici risulta significativamente più lunga rispetto ai non diabetici (24.41 vs 21.16 giorni; p<0,01) tanto che tali pazienti pur rappresentando il 7.02% dei ricoveri hanno consumato l'8.1% di tutte le giornate di degenza (Tabelle 2a, 2b).

Una verifica della percentuale di mancata segnalazione di malattia diabetica attraverso altri parametri

Tabella 2a. Casistica e dati preliminari. * p<0.01.

Pazienti Ricoverati	N. 21.084
Età media	74.4 ± 11.9
Sesso (M/F)%	55.4/44.6
DM T1/T2 %	18.5/81.5
Diagnosi di Diabete Mellito (SDO)	N. 1.481 (7.0%)
Diagnosi principale	72 (4.8%)
Diagnosi secondaria	1.409 (95.2%)
Degenza media ricoveri	24.4 gg (vs 21.2 gg)*
Giornate di degenza consumate vs Totale	8.1%

Tabella 2b. Dati corretti per mancata segnalazione di malattia.

Dati corretti per mancata segnalazione di malattia	N. 48.2%
Diagnosi di Diabete Mellito non in SDO	1.378 (13.4%) (Tot. 2829)
Giornate di degenza consumate vs Totale	15.4%

(esenzione per malattia 013.250, terapia ipoglicemizzante ed HbA1c patologica) svela ulteriori 1.378 diabetici che aggiungendosi ai 1.481 (totale 2.829) aumentano sensibilmente il consumo di tutte le giornate di degenza (15.42%) (Tabella 2b).

Nella tabella 3 e nella figura 1 vengono riportati rispettivamente, i primi 17 DRG ordinati per numerosità

Tabella 3. DRG nei diabetici ordinati per numerosità di casi.

Cod. DRG	DRG nei diabetici ordinati per numerosità di casi	Totale
014	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	85
264	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti per ulcere pelle o cellulite senza CC	85
554	Altri interventi vascolari con CC senza diagnosi cardiovascolare maggiore	79
316	Insufficienza renale	73
087	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	71
127	Insufficienza cardiaca e shock	70
130	Malattie vascolari periferiche con CC	46
263	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti per ulcere della pelle o cellulite con CC	28
016	Malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC	27
202	Cirrosi e epatite alcolica	26
012	Malattie degenerative del sistema nervoso	25
088	Malattia polmonare cronica ostruttiva	24
395	Anomalie dei globuli rossi, età > 17 anni	22
524	Ischemia cerebrale transitoria	20
089	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	19
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	17
544	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori	16

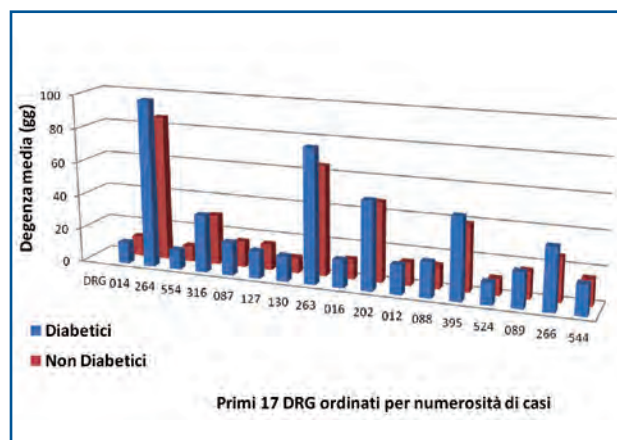


Figura 1. Confronto della degenza media tra diabetici e non diabetici. Le differenze tra diabetici e non diabetici risultano significative per tutti i DRG esaminati (p<0,01).

di casi fra i diabetici e il confronto della degenza media per DRG fra i diabetici e i non diabetici: Dall'esame della figura si evince chiaramente che la degenza media DRG specifica nei pazienti diabetici è significativamente più lunga rispetto ai non diabetici.

Conclusioni

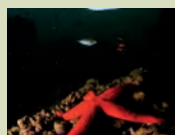
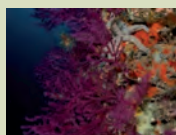
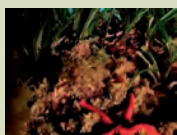
La presenza del diabete nelle SDO determina un notevole allungamento dei tempi di degenza con conseguente maggior consumo di risorse. I codici indicanti il diabete generico (250.0 e 250.9) erano presenti nel 73.88% delle SDO, questo indurrebbe a ritenere che la maggior parte dei pazienti che si ricovera per diabete in ospedale è senza complicanze. In realtà abbiamo verificato un uso di codici inesatti che non evidenziavano la presenza di complicanze micro e macrovascolari determinando spesso una mancata assegnazione del ricovero a un DRG di tipo complicato. Considerando che la prevalenza della malattia diabetica è stimata in Italia del 4.9% (dati ISTAT 2011)⁽¹¹⁾ e nella nostra regione è del 5.74% (dati Agenzia Sanitaria regionale -ARS- Liguria 2010)⁽¹²⁾, ma supera il 15% nella popolazione oltre i 65 anni (dati Agenzia Sanitaria regionale -ARS- Liguria 2010)⁽¹²⁾, che è quella che più frequentemente ricorre a ricovero, e considerando inoltre che i pazienti diabetici vanno più spesso incontro al ricovero ospedaliero per problemi connessi al compenso metabolico e per le complicanze della malattia, possiamo con molta probabilità affermare che il codice per il diabete non sempre è stato riportato nella scheda di dimissione. In conclusione i nostri dati mostrano che la compilazione delle schede è stata insoddisfacente per quanto riguarda la diagnosi di diabete sia per una probabile mancata segnalazione della malattia (48.2%) che per una errata codifica di gravità. I danni che derivano da una compilazione superficiale delle SDO sono di natura economica (minore rimborso per l'azienda ospedaliera per le prestazioni effettuate, spesso complesse e di alta specialità, pur consumando un numero di giorni di degenza superiori alla media), di natura epidemiologica (poiché la non completa e non corretta compilazione delle SDO andrebbe ad inficiare l'utilizzo delle stesse per indagini epidemiologiche, come già da anni si fa in altri paesi)⁽¹³⁻¹⁵⁾ e di natura qualitativa (poiché la non corretta e non completa compilazione

delle schede comporterebbe una sottostima dell'indice di complessità e quindi dell'attività del reparto di degenza).

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Fetter RB. The new ICD-9-CM Diagnosis Related Group classification scheme. Baltimore Maryland: US Dept Health Human Serv, HCFA Office of Research Demonstration, 1983.
2. Fetter RB. DRG refinement with diagnostic specific comorbidities and complications. Final report. Baltimore Maryland: US Dept Health Human Serv, HCFA, 1988.
3. La Scheda di dimissione ospedaliera (SDO) Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1232&area=ricoveriOspedali&menu=vuoto.
4. Classificazioni delle Malattie, Traumatismi e Cause di Morte. 9° Revisione. ISTAT, Roma, 1979.
5. La Classificazione delle malattie ICD9CM Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=ricoveriOspedali&menu=classificazione.
6. Taroni F DRG/ROD e nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. Il Pensiero Scientifico Editore, 1996.
7. Vaccaro O et al. Complicanze macrovascolari, il diabete in Italia. Editrice Kurtis, Milano, 1996.
8. West KM Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Elsevier, New York, 1978.
9. Klein R Hyperglycaemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 18:258-268, 1995.
10. De Feo Me, Lodato, Mariniello P, Scalera Gb, Parillo M. Analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) dei pazienti diabetici in regione Campania GIDM. 21:207-213,2001.
11. Statistiche Focus "IL DIABETE IN ITALIA Anni 2000-2011" ISTAT 24 settembre 2012 <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
12. Dati dell'Agenzia Sanitaria regionale -ARS- Liguria 2010 www.arsliguria.it/pn/landing.html, www.arsliguria.it/pn/2010/cronicita_asl.html, www.arsliguria.it/pn/2010/cronicita06.html.
13. Diabetes. Vital Statistics. In: Cowie CC, Eberhardt MS (eds). ADA, 1996.
14. Jarrett R. Epidemiology and public health aspects of non insulin dependent diabetes mellitus. Epidemiologie Reviews. 1: 151-171, 1989.
15. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinenon OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. Diabetes Care. 15:80-825,1992.



Trattamento long-term (12 mesi) con armolipid plus nel dislipidemico non-diabetico e nel diabetico tipo 2 dislipidemico, entrambi in sovrappeso



M.C. Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro

m.masoni@ao-pisa.toscana.it

Sezione di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Parole chiave: Stile di vita, Obesità, Malattie cardiovascolari, Colesterolo, Nutraceutico

Key words: Lifestyle, Obesity, Cardiovascular Disease, Cholesterol, Nutraceutical Agents

Riassunto

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. Le dislipidemie sono un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare.

Abbiamo pertanto valutato l'effetto di un prodotto nutraceutico un'associazione di Policosanolo, Riso fermentato con Monoscu purpureo (Lievito rosso), Berberina, Acido folico, Coenzima Q10 e Astoxantina (AMPlus) su Colesterolemia Totale (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL ed HDL (HDL-Ch), Trigliceridemia (TG), glicemia a digiuno, PAS, PAD, BMI e circonferenza vita (CV) in soggetti dislipidemici in sovrappeso ed in diabetici tipo 2 dislipidemici, nei quali abbiamo dosato anche l'emoglobina glicata (HbA1c), senza modificare le loro abitudini alimentari e lo stile di vita.

In 40 dislipidemici non-diabetici e 20 diabetici tipo 2 dislipidemici, che avevano rifiutato la terapia con statine, abbiamo iniziato un trattamento alternativo con AMPlus (una capsula/die).

In entrambi i gruppi abbiamo osservato una riduzione altamente significativa del valore medio di colesterolemia Totale, LDL e non-HDL, trigliceridemia. La HDL-colesterolemia aumentava, non significativamente. La glicemia media si riduceva in modo significativo nei dislipidemici non-diabetici così come nei diabetici con dislipidemia, nei quali anche l'HbA1c decrementava significativamente. La PAS, immutata nei dislipidemici non-diabetici, decrementava fortemente nei diabetici; la PAD era significativamente ridotta solo nei diabetici. In entrambi i gruppi si ridussero significativamente il BMI e la CV. L'AMPlus si rivela un affidabile risorsa terapeutica, durevolmente efficace nella dislipidemia, anche del diabetico tipo 2.

Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Dyslipidemia is a crucial cardiovascular risk factor.

We evaluated the effect of Armolipid Plus (AMPlus) on Total (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL-Ch, HDL Cholesterol (HDL-Ch), Triglycerides (TG), mean fasting glucose, SBP and DBP, BMI and waist circumference (W) in non-diabetic dyslipidemic patients and dyslipidemic type 2 diabetics, both groups remaining on their usual eating habits and lifestyle.

In 40 dyslipidemic subjects and 20 dyslipidemic type 2 dia-

betic patients, who had refused therapy with statins, we started an alternative treatment with AMPlus (one capsule/day).

In both groups of dyslipidemic people we observed a highly significant reduction in the mean Total, LDL, non-HDL-cholesterol level and triglycerides. Mean fasting glucose decreased significantly in dyslipidemic subjects as also in dyslipidemic type 2 diabetics (in these last ones also HbA1c). In both groups, while SBP and DBP did not change, BMI and W lowered.

AMPlus has proven to be a reliable therapeutic resource, readily and steadily effective in dyslipidemic people (diabetic and non-diabetic) untreated with synthetic statins.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati; in Italia rendono conto del 43% circa della mortalità totale (rapporto ISTISAN 2001)⁽¹⁾.

Tra i fattori di rischio cardiovascolari le dislipidemie hanno un ruolo di primo piano. La Carta italiana⁽²⁾ del Rischio Cardiovascolare Globale riporta valori di Colesterolemia totale (T-Ch) borderline nel 30% degli italiani adulti e valori di Trigliceridemia (TG) sopranormali (150 mg/dL) in più del 20%⁽³⁾, verosimilmente in conseguenza del dilagare di stili di vita scorretti con progressivo aumento dell'introito calorico, senza una concomitante dispersione energetica⁽⁴⁾. L'approccio fondamentale per la correzione delle alterazioni lipidiche nel soggetto sovrappeso consiste nell'introduzione di opportune modifiche dello stile di vita⁽⁵⁾. Una dieta ipercalorica e/o non equilibrata da un punto di vista nutrizionale, l'eccesso ponderale, l'inattività fisica sono le condizioni più frequentemente predisponenti all'insorgenza delle dislipidemie⁽⁶⁾.

In prevenzione primaria nei soggetti con alterazioni lipidiche borderline, come nei soggetti che rifiutano una terapia cronico-continuativa con statine e/o fibrati, è razionale l'impiego di supplementi dietetici, evitando/ritardando il ricorso ai farmaci ipolipemizzanti classici. Gli integratori sono prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta, costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze quali aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predate. Si arriva così alla definizione di *nutraceutico*: "...alimento o parte di un alimento con effetti positivi sullo stato di salute, inclusa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia..."⁽⁷⁾.

Abbiamo valutato l'effetto di un nutraceutico del commercio, Armolipid Plus (AMPlus), su Colesterolemia Totale (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL ed HDL (HDL-Ch), Trigliceridemia (TG), glicemia a digiuno, PAS, PAD, peso corporeo e circonferenza vita (CV) in soggetti dislipidemici in sovrappeso ed in diabetici tipo 2 overweight, nei quali abbiamo dosato anche l'emoglobina glicata (HbA1c), senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita.

Scopo

Abbiamo valutato l'effetto di AMPlus su T-Ch, LDL-Ch, non-HDL-Ch, HDL-Ch, TG, glicemia a digiuno, Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) e Diastolica (PAD), BMI,

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

circonferenza vita (CV) in dislipidemic e in diabetici tipo 2 con dislipidemia, entrambi sovrappeso, senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita.

Materiali e metodi

In 40 soggetti dislipidemic non-diabetici (6 maschi e 34 femmine, età media 58.7 ± 11.7 anni, BMI 28.8 ± 5.9 kg/m²) e in 20 diabetici tipo 2 dislipidemic (6 maschi, 12 femmine, età media 57.6 ± 8.8 anni, BMI 29.1 ± 5.4 kg/m²), afferenti all'Ambulatorio di Dietologia e Dietoterapia ed all'Ambulatorio delle Dislipidemie del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, che presentavano valori di T-Ch compresi tra 200 mg/dl e 280 mg/dl, con aumentati livelli di Colesterolo LDL e che avevano rifiutato la terapia con statine, abbiamo iniziato un trattamento alternativo con *AMPlus* al dosaggio di una capsula/die.

I criteri di esclusione prevedevano: gravidanza in corso, creatininemia > 2.5 mg/dl, presenza di neoplasia. Lo studio, previsto all'inizio di breve durata, ha continuato per oltre un anno e tuttora prosegue per mancata volontà di interruzione da parte dei pazienti stessi, assolutamente complianti e soddisfatti.

T-Ch, LDL-Ch, non-HDL-Ch, HDL-Ch, TG, glicemia, HbA1c sono stati valutati all'inizio dello studio e dopo ogni 60 giorni su prelievi eseguiti al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore; gli esami ematochimici sono stati eseguiti nel Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP, sede di Santa Chiara).

All'inizio dello studio e dopo ogni 60 giorni sono state eseguite visite ambulatoriali con misurazione di peso, altezza, BMI, CV, PA. La valutazione della PA è stata effettuata secondo le indicazioni delle attuali Linee Guida della ESH e della ESC. La PA è stata misurata con apparecchio elettronico, con il paziente seduto da almeno 5', con il braccio in leggera flessione all'altezza del 4° spazio intercostale e privo di indumenti fino all'ascella. Sono state effettuate due misurazioni a distanza di 3' l'una dall'altra, utilizzando come riferimento la media delle due valutazioni. Inoltre, se era nota al paziente una discrepanza pressoria tra i due arti, la pressione è stata rilevata al braccio con valori maggiori.

Le medie e le deviazioni standard (DS) sono state utilizzate per descrivere la distribuzione delle variabili continue. La significatività statistica delle differenze tra i parametri misurati è stata valutata utilizzando il test t di Student. Sono stati considerati significativi i dati con $p < 0.05$.

Risultati

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati i risultati (mg/dL) a 12 mesi del trattamento con *AMPlus* sui parametri chimico-clinici dei 40 dislipidemic non-diabetici e dei 20 diabetici tipo 2 con dislipidemia che hanno partecipato al protocollo.

La durata dello studio è stata di 48 settimane. Nei dislipidemic non-diabetici (Tabella 1) così come nei diabetici tipo 2 con dislipidemia (Tabella 2) abbiamo osservato una riduzione altamente significativa del valore medio di T- e LDL-colesterolemia, trigliceridemia, con cambiamenti altamente significativi anche di BMI e CV. Mentre l'HDL-co-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dei soggetti dislipidemic all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento con *AMPlus*®.

SOGGETTI DISLIPIDEMICI (n. 40)			
	basale	Follow-up a 12 mesi	p
BMI	28.8 ±5.9	27.5 ±4.6	<0.001
W (cm)	96.2±13.1	92.1±10	<0.001
SBP (mmHg)	133.5±14.8	133.2±8.8	ns
DBP (mmHg)	81.7±8.8	79.1±3.5	ns
T-Ch (mg/dL)	249.4±30.8	146.3 ±13	<0.001
LDL-Ch (mg/dL)	162.2±25.8	124.8±17.7	<0.001
HDL-Ch (mg/dL)	57.1±11.8	59.5±9.4	ns
non-HDL Ch (mg/dL)	192.3±10.8	87.7±8.7	<0.001
TG (mg/dL)	141.6±83.8	110±18.6	<0.001
FPG (mg/dL)	92.4±8.3	89±4.1	=0.01

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dei soggetti diabetici tipo 2 con dislipidemia all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento con *AMPlus*®.

SOGGETTI DIABETICI TIPO 2 DISLIPIDEMICI (n. 20)			
	basale	Follow-up a 12 mesi	p
BMI	29.1±5.4	27.3±4.2	<0.001
W (cm)	92.5±11.5	87.5±8.8	<0.001
SBP (mmHg)	140±12.5	131.2±9.6	ns
DBP (mmHg)	85±7.3	79.5±4.5	<0.01
T-Ch (mg/dL)	243.5±31.1	155.5±13.8	<0.001
LDL-Ch (mg/dL)	152.5±38.3	122.1±8.6	<0.005
HDL-Ch (mg/dL)	56.7±23	53.2±7.7	ns
non-HDL Ch (mg/dL)	187.3±15.6	103.5±12.8	<0.005
TG (mg/dL)	189.3±104.1	123.4±6.8	<0.01
FPG (mg/dL)	151.1±82.2	91.4±3.1	<0.01
HbA1c	6.9±0.9	6.2±0.4	=0.001

lesterolemia aumentava, seppur non significativamente, il non-HDL calava drammaticamente in entrambi i gruppi fino a dimezzarsi. La glicemia media si riduceva in modo significativo nei dislipidemic non-diabetici così come nei diabetici tipo 2 con dislipidemia, nei quali anche HbA1c si riduceva significativamente. La PAS, immutata nei dislipidemic non-diabetici, decrementava fortemente nei diabetici; la PAD lievemente decrementale nei dislipidemic, era significativamente ridotta nei diabetici.

Discussione

Il rischio cardiovascolare è sotteso dalla concomitanza di più fattori di rischio, seppur borderline, piuttosto che dalla variazione, anche più consistente, di uno singolo di loro.

L'aumento della Colesterolemia totale e LDL (LDL-Ch) è significativamente associata con l'incidenza di ma-

lattia coronarica, inversa è la relazione con la Colesterolemia HDL (HDL-Ch)⁽⁴⁾.

Anche i livelli circolanti di TG e di Very Low Density Lipoproteins (VLDL) sembrano avere una associazione positiva con le coronaropatie. Sono considerati *accettabili* valori di TG < 150 mg/dL e T-Ch < 200 mg/dL; il rischio di aterosclerosi è *moderato* per livelli di T-Ch tra 200 e 240 mg/dL, *elevato* per livelli superiori a 240 mg/dL ed aumenta ulteriormente in presenza di bassi valori di HDL-Ch (< 40 mg/dL negli uomini ed < 50 mg/dL nelle donne). Negli ultimi anni la colesterolemia non-HDL si sta sempre più confermando un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo di rilevante preminenza. Il NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)³ suggerisce valori di LDL-Ch < 100 mg/dl nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, < 130 nei soggetti a rischio moderato, < 160 nelle persone a basso rischio. Elevati valori di Body Mass Index (BMI) si associano con elevati livelli circolanti di T-Ch, LDL-Ch, TG, bassi livelli di HDL-Ch e Low Density Lipoproteins (LDL piccole e dense). Si ritiene che l'aumento di un punto di BMI si associa ad una riduzione di 1.1% di HDL-Ch nei ragazzi e di 0.69% negli adulti⁽⁸⁾. Nell'obesità viscerale la sintesi di lipoproteine ricche in TG è aumentata, con conseguente ipertrigliceridemia e riduzione della concentrazione ematica della frazione HDL. Sono stati studiati i meccanismi fisiopatologici⁽⁹⁾ che legano questo particolare fenotipo dislipidemico con l'obesità viscerale ed i fattori più rilevanti sembrano essere l'aumentata sintesi epatica di apoproteinaB (apoB), l'aumentata attività della lipasi epatica e l'aumentato arricchimento di TG nelle LDL. L'alterazione lipidica caratteristicamente associata all'obesità viscerale è la presenza di LDL modificate, con bassa colesterolemia ed elevati livelli di apoB, basso peso molecolare, elevata mobilità elettroforetica, piccole dimensioni ed alta densità, pertanto altamente aterogene^(3,9).

Qualora la variazione dello stile di vita non sia sufficiente e/o in presenza di un alto rischio cardiovascolare è necessario ricorrere ad un intervento farmacologico per correggere le anomalie lipidiche con farmaci specifici⁽¹⁰⁾. Le opzioni terapeutiche per la modifica delle alterazioni lipidiche qualitative (LDL piccole e dense) e quantitative (ipertrigliceridemia e ridotti livelli di HDL-Ch) riscontrate nel soggetto sovrappeso, sono rappresentate dalle statine, dai fibrati e dai farmaci insulino-sensibilizzanti, in monoterapia od in associazione tra loro. Peraltro la riduzione del rischio cardiovascolare si ottiene solo se la correzione dei parametri lipidici è protratta nel tempo, il che necessita di una terapia cronico-continua. Valida alternativa a queste strategie terapeutiche è la possibilità di ricorrere all'utilizzo di nutraceutici.

AMPlus è un nutraceutico contenente Policosanolo, Lievito rosso e Berberina con Acido folico, Coenzima Q10 e Astaxantina. La Berberina in sinergia con il Policosanolo e il lievito rosso (riso fermentato con *Monuscus Purpureus*), non solo favorisce il controllo della colesterolemia, ma inibisce la sintesi della trigliceridemia. La formulazione di *AMPlus* è completata da un pool di sostanze antiossidanti (Coenzima Q10 e astaxantina), che aiutano a contrastare i processi ossidativi, e dall'acido folico che controlla l'omocisteinemia, riducendo il rischio cardiovascolare.

Nel nostro studio, sia nei dislipidemi non-diabetici che nei diabetici tipo 2 con dislipidemia abbiamo osservato una riduzione altamente significativa nel valore medio di colesterolemia Totale, LDL e non-HDL, trigliceridemia mentre l'HDL aumentava non significativamente⁽¹¹⁻¹³⁾. Anche la glicemia media si riduceva in modo significativo in entrambi i gruppi così come l'HbA1c nei diabetici. Mentre i valori pressori non furono influenzati dal nutraceutico, BMI e CV si ridussero significativamente nei due gruppi.

Conclusioni

L'AMPlus condiziona significativamente i parametri metabolici glico-lipidici del dislipidemico, diabetico e non, senza influenzare i valori pressori.

L'AMPlus si rivela un affidabile risorsa terapeutica, durevolmente efficace, nella dislipidemia, anche del diabetico.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Conti S, Farchi G, Capocaccia R, Masocco M, Minelli G, Scipione R, et al. La mortalità in Italia nell'anno 1997: Istituto Superiore di Sanità, 2001.
2. Giampaoli S, Calmieri L, Chiodini P et al. La carta italiana del rischio cardiovascolare globale. *It Heart J Suppl.* 5:177-185, 2004.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Final Report. Circulation.* 106: 3143-3421, 2002.
4. Assmann G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 110: S11-S21, 1994.
5. Aude YW, Mego P, Metha JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol.* 19: 473-479, 2004.
6. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337: a1344, 2008.
7. Poli A, Marangoni F, Paoletti R et al. Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 18: S1-S16, 2008.
8. Aderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ et al. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis.* 68: 59-66, 1987.
9. Grundy SM, Small LDL. Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 95: 1-4, 1997.
10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14 Suppl 2: S1-113, 2007.
11. Gi-Berthold I, Berthold IK. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *Am Heart J.* 143: 356-365, 2002.
12. Kong W et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med.* 10: 1344-1351, 2004
13. Brusq JM et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *J of Lipid Research.* 47:1281-8, 2006.



PIEMONTE

F. Travaglino, E. Massimetti - Biella
 G. Bargerò - Casale Monferrato
 C. B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada - Chieri
 A. Chiambretti, R. Fornego, F. Capano - Chivasso
 G. Magro - Cuneo
 M. Comoglio, G. Micali - Moncalieri
 A. Ozzello - Pinerolo
 A. Nuzzi, E. Fraticelli - Alba-Brà

LOMBARDIA

N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
 G. Marelli - Desio
 L. Sciangula, E. Banti - Mariano Comense
 G. Testori, P.A. Rampini - Milano
 G. Mariani - Milano

VENETO

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

FRIULI VENEZIA GIULIA

M. A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi A. Agliarolo - Genova
 L. Corsi - Chiavari
 G. Viviani, A. Durante, V. Albanese - Genova

EMILIA ROMAGNA

A. Storza, G. Corona - Bologna
 V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia
 D. Zavaroni, U. De Joannon - Piacenza

TOSCANA

M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
 R. Miccoli - Pisa
 A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagianni - Prato
 F. Baccetti - Massa Carrara

MARCHE

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

LAZIO

F. Chiaramonte - Roma
 S. Leotta, C. Suraci, L. Fontana - Roma
 C. Occeali, A. Sabbatini - Palestrina
 L. Morviducci - Roma
 R. Bulzomi, M. Rovere - Roma

ABRUZZO

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

MOLISE

A. Alello - Campobasso

CAMPANIA

G. Corigliano C. De Fazio - Napoli
 S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli
 S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
 G. Clemente P. Calatola - Salerno
 V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
 A. Del Buono V. Starnone - Celliole (CE)
 L. Improta - Napoli

PUGLIA

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

CALABRIA

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

SICILIA

IM. Di Mauro - Catania
 D. Cucinotta, L. Giordani - Messina
 P. Patà, T. Mancuso - Messina
 C. De Francesco - Catania

SARDEGNA

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

Newsletter n. 22, gennaio 2014

Carissimi tutti,

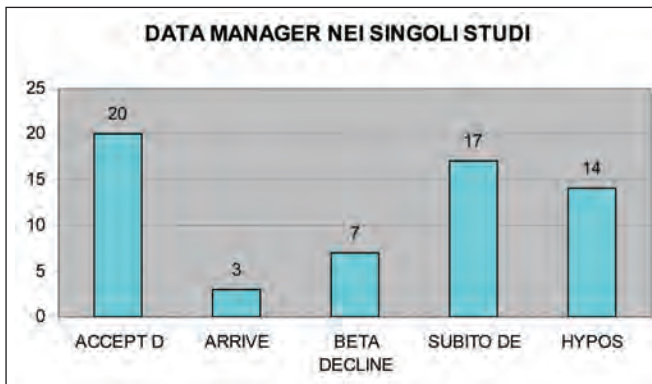
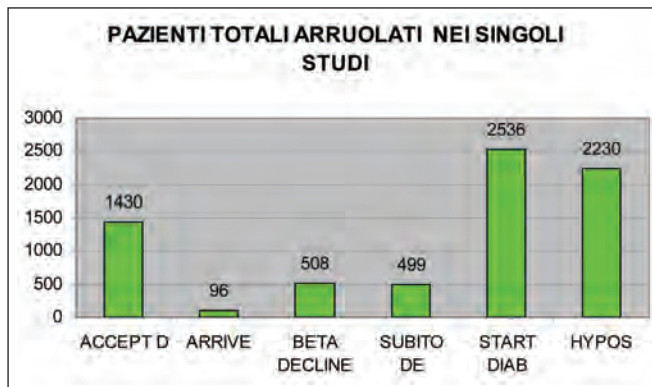
un altro anno è iniziato...speriamo sia produttivo come e più del precedente!
 Come consuetudine avendo chiuso l'anno vi proponiamo alcuni "numeri" e grafici che riguardano l'attività della nostra Rete di Ricerca.

Dalla nascita della Rete son passati ben 6 anni.

Di seguito una fotografia del nostro percorso di crescita in questi 6 anni.

CENTRI COINVOLTI	65
PAZIENTI TOTALI ARRUOLATI IN STUDI DELLA RETE	7300
DATA MANAGER CHE HANNO LAVORATO NEI SINGOLI STUDI	60

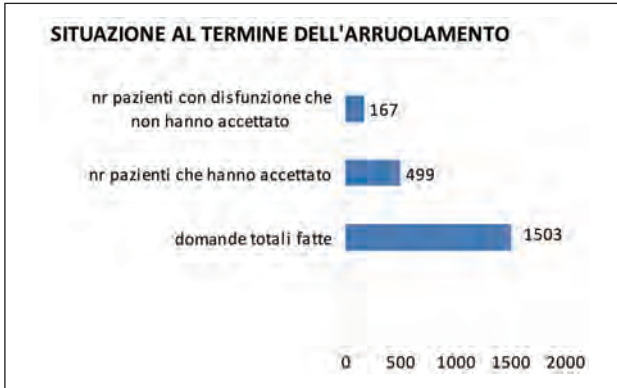
Entrando nei dettagli:



BEST PERFORMERS E ANALISI STUDI

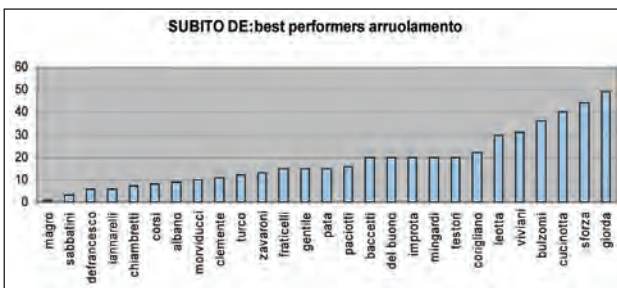
STUDIO SUBITO DE

(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).



Le domande totali fatte per riscontrare la presenza di un qualsiasi disturbo sessuale sono state 1503 di questi 499 pazienti han accettato di partecipare allo studio e degli stessi son stati raccolti i dati e completate le crf.

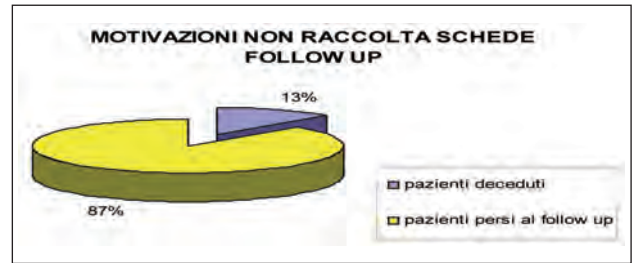
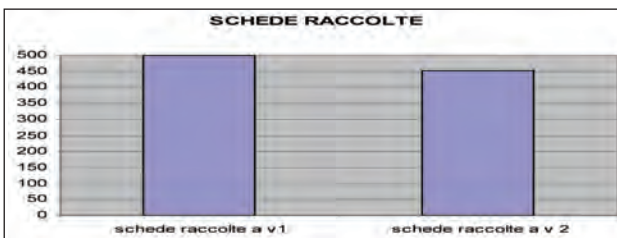
A ottobre 2013 si è conclusa per tutti i centri la raccolta delle visite di follow up a 18 mesi.



I dati son stati già inseriti nel database e sono in fase di elaborazione da parte del consulente statistico.

La situazione fotografata al termine delle visite di follow up è la seguente:

48 pazienti non hanno effettuato la visita di follow up.



Un articolo sullo studio è già stato pubblicato sul JEI (Journal of Endocrinological Investigation) e un altro è in fase di submission a Diabetes Care.

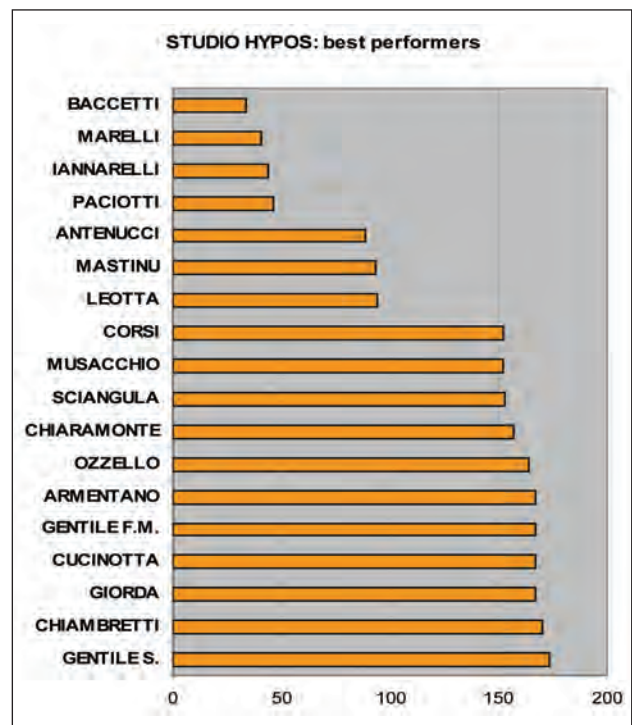
STUDIO HYPOS-1

(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.

TOTALE PAZIENTI ARRUOALTI	2230
---------------------------	------

I centri Best performers che hanno contribuito al raggiungimento dell'obiettivo sono elencati nel grafico seguente.



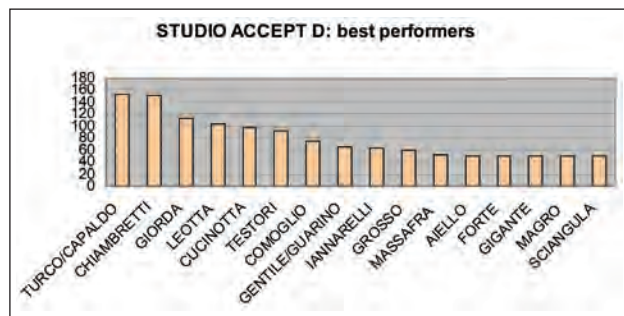
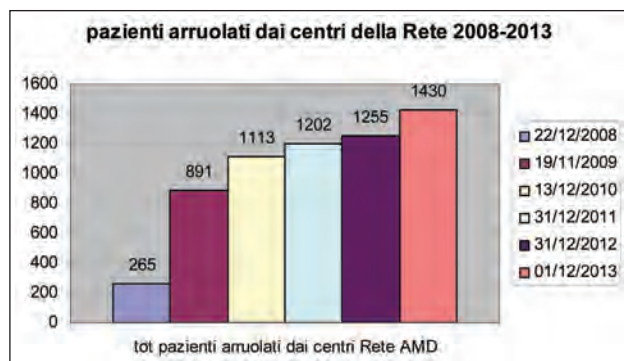
Un lavoro sullo studio è in corso di valutazione su una rivista di elevato impact factor.

STUDIO ACCEPT D

(Studio clinico multicentrico randomizzato sull'efficacia dell'aspirina a basse dosi per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti con diabete mellito trattati con statine).

Si sta concludendo l'arruolamento che era stato prolungato per permettere di arrivare alla casistica richiesta. A breve ci sarà un emendamento sostanziale dello studio per prolungare il periodo di studio e rivedere la numerosità del campione.

Il contributo dato all'arruolamento dei pazienti dai centri della Rete coinvolti nel corso degli anni viene riassunto di seguito.



I Best performers sono stati calcolati tenendo in considerazione i centri che hanno arruolato almeno il minimo richiesto che era di 50 pazienti.

Ricordiamo che ai data manager dei centri che hanno arruolato un numero maggiore di pazienti, verrà ovviamente corrisposto un compenso aggiuntivo in proporzione al numero di nuovi pazienti inseriti.

PROPOSITI PER QUESTO NUOVO ANNO

Revisione dei nominativi dei centri presenti nella newsletter: si procederà a revisionare accuratamente la lista dei centri mantenendo i nominativi di coloro che han dato il loro contributo agli studi dalla nascita della Rete ad oggi. Se qualcuno ha delle obiezioni o delle aggiunte è pregato di segnalarle al più presto. Vi ricordiamo che gli studi tenuti in considerazione sono Accept d, Arrive, Beta Decline, Subito DE, Hypos I e Start Diab.

La revisione verrà nel futuro fatta di volta in volta che si presenteranno nuovi studi.

Data manager e contratti: con la chiusura degli studi Subito De e Hypos ricordiamo ai data manager che possono e devono farsi avanti per la riscossione delle tranche conclusive. Ricordiamo loro che sono tenuti a gestire in maniera autonoma la loro situazione contabile.

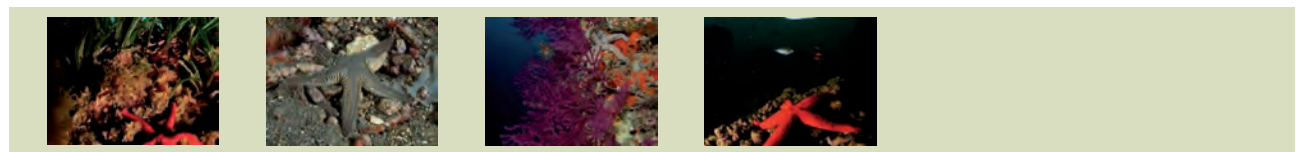
La segreteria AMD e Elisa Nada restano a disposizione per la conferma e la revisione della cifra spettante ma non sono tenute a ricordarvi le scadenze e le tranche da richiedere.

Se qualcuno dei centri coinvolti in questi studi non avesse ancora fatto richiesta per il compenso al data manager può farlo chiedendo la modulistica ed il contratto alla segreteria AMD.

L'attività di ricerca scientifica di AMD è veramente cresciuta in maniera esponenziale ponendoci ai vertici delle società scientifiche italiane.

Buon lavoro per questo 2014!
Vi ricordiamo che restiamo a disposizione per qualsiasi dubbio o necessità alle mail:
elynada@gmail.com
fondamd@aemmedi.it

Carlo Giorda - Direttore Rete di Ricerca AMD
Elisa Nada - Principal Data Manager Rete di Ricerca AMD



Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Arrivare subito al servizio di diabetologia migliora gli esiti e riduce le complicanze anche nei diabetici anziani

An early referral to Diabetes Unit improves outcomes and reduce complications even in elderly diabetics

A cura di



Valeria Manicardi
Reggio Emilia

Il tempo che intercorre tra la diagnosi di diabete e la presa in carico del paziente presso i servizi di diabetologia (SdD) è fondamentale per la vita futura della persona con diabete: fare diagnosi subito, inviare al servizio diabetologico e raggiungere entro 3 mesi il target di HbA1c, riduce le complicanze tardive e la mortalità cardiovascolare a 5 anni. In particolare il valore di HbA1c a 3 mesi correla con la mortalità cardiovascolare a 5 anni e con la comparsa di complicanze⁽¹⁾. Questi dati sono dimostrati sulla popolazione diabetica in generale, ma non ci sono dati sui pazienti anziani.

Strollo e Coll. hanno analizzato in uno studio retrospettivo pubblicato su *Acta Diabetologica*⁽²⁾ 333 pazienti anziani (età media 74,6±4,9 anni) suddivisi in due gruppi in base al tempo che è intercorso tra la diagnosi e l'arrivo al SdD.

Casistica

111 diabetici di Tipo 2, arrivati al SdD entro i primi 12 mesi dalla diagnosi, quindi precocemente (**ER**), sono stati confrontati con 202 diabetici che invece sono arrivati al SdD più tardivamente (> 12 mesi) (**LR**). Inoltre, 200 DT2 seguiti dal SdD da lungo tempo, e confrontabili per età, sesso e durata di malattia hanno costituito il gruppo di controllo ("Long Standing Follow-up" - **LSF**), per eliminare qualsiasi elemento confondente nella valutazione degli esiti e delle complicanze del diabete. Il 35% dei pazienti entrati nello studio avevano una diagnosi di diabete da meno di 12 mesi, mentre gli altri avevano una diagnosi in gran parte di durata superiore a 5 anni.

Risultati: il compenso metabolico

Il grado di compenso metabolico è risultato significativamente peggiore nei pazienti LR (HbA1c: 10,8%) rispetto al gruppo ER (7,7%, p< 0,01) ed anche rispetto ai pazienti da tempo in carico al servizio (LSF) (7,6%). Così anche gli altri fattori di rischio cardiovascolari (PAS/PAD, Lipidi) sono meno controllati nel gruppo LR, rispetto al gruppo ER ed al gruppo di controllo LSF, nonostante l'uso maggiore di farmaci.

Complicanze

La presenza di complicanze micro e macro vascolari è risultata significativamente maggiore nei pazienti arrivati tardivamente al servizio diabetologico (LR), rispetto ai pazienti arrivati precocemente al servizio (ER) ed anche rispetto al gruppo di controllo LSF.

In particolare la **retinopatia diabetica** è presente in meno dell'1% dei pazienti con diagnosi < 12 mesi (ER), vs il 34% dei pazienti LR (p< 0.001) ed è significativamente superiore anche all'8% del gruppo in carico da tempo al servizio, pari per età e durata di malattia. (LSF) (p<0.01). La **neuropatia diabetica autonoma** è presente nel 73,3% dei LR, rispetto al 23,3 % degli ER (p<0.001) e al 24,5% degli LSF. La **nefropatia diabetica** è presente in oltre il 50% dei pazienti LR (58,8 %), rispetto al 18,9% degli ER (p<0.001) e al 21,0% degli LSF (p< 0.01): in particolare, mentre nel gruppo ER, come nel gruppo LSF non ci sono pazienti con **insufficienza renale cronica**, nel gruppo LR questi sono il 3,5%. Anche ulcere ed amputazioni risultano assenti nel gruppo ER e nel gruppo LSF, mentre sono presenti nell' 11,9 % del gruppo LR. L'**arteriopatia periferica** è presente nell'11,8% degli LR, rispetto all'1,8% degli ER, così come la **disfunzione erettile** è presente nel 29,9% dei pazienti arrivati tardivamente al servizio (LR), mentre solo nel 6,3% dei pazienti arrivati subito (ER) e nel 14,3 % del gruppo di controllo di pari età e durata di malattia (p<0.01).

Inoltre, i pazienti **LR** usavano più classi di farmaci sia per il controllo del diabete, che per l'assetto lipidico e l'ipertensione arteriosa. È interessante notare che i pazienti LR avevano bisogno di un maggior numero di farmaci anche rispetto al gruppo di controllo, sebbene di pari età e durata del diabete.

La regressione logistica multipla evidenzia che - oltre all'età e alla durata del diabete - **il tempo che intercorre tra la diagnosi e l'arrivo al servizio di diabetologia** è un indicatore indipendente di peggiore prognosi per il Diabete T2 (peggiore compenso e complicanze croniche).

Conclusioni

Anche nei Diabetici T2 anziani la precocità della diagnosi e l'invio subito al servizio di diabetologia sono condizioni essenziali per ottenere un compenso metabolico rapido ed efficace, per ridurre l'impatto negativo della malattia, per ritardare le complicanze croniche, attraverso l'acquisizione di una "memoria metabolica" favorevole⁽³⁾ e quindi per ridurre i costi sociali e sanitari. Questo studio conferma la necessità di avviare subito al Servizio Diabetologico il paziente con Diabete neodiagnostico, per affrontare la malattia diabetica al suo esordio anche nei soggetti anziani, e che questo obiettivo può essere raggiunto solo con una collaborazione stretta tra servizi specialistici e Medici di Medicina Generale, che per primi possono porre diagnosi di diabete sul territorio. Occorre perciò vincere l'inerzia terapeutica ma anche quella organizzativa.

Messaggio Chiave. Anche nei Diabetici T2 anziani è essenziale l'avvio subito al servizio di diabetologia alla diagnosi per un'impostazione diagnostico-terapeutica efficace e per ottimizzare il compenso metabolico: questa strategia migliora il compenso e riduce le complicanze e l'utilizzo di multiterapie. È indispensabile che i SdD collaborino con i MMG per favorire l'intervento precoce e intensivo alla diagnosi nei DT2 per prevenire le complicanze in modo efficace e per fare crescere la cultura della stretta collaborazione con il servizio diabetologico fin da subito.

BIBLIOGRAFIA

1. Kerr D, Partridge H, Knott J, Thomas PW. HbA1c 3 months after diagnosis predicts premature mortality in patient with new onset type 2 diabetes. *Diabet Med.* 28:1520-1524, 2011.
2. F. Strollo, G. Guarino, G. Marino, G. Paolisso, S. Gentile. Different prevalence of metabolic control and chronic-complication rate according to the time of referral to a diabetes unit in the elderly. *Acta Diabetol- DOI 10.1007/s00592-013-0537-z.*
3. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vascul Pharmacol.* 7:133-138, 2012.

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2014;17:54



Stile di vita e nutrizione

Determinanti socioecologici della diffusione di prediabete e diabete di tipo 2

15 luglio 2013 – Su *Diabetes Care* è stato pubblicato un documento redatto dall'American Diabetes Association (ADA) Prevention Committee, con l'obiettivo di effettuare una revisione delle evidenze sui fattori socioecologici contributivi all'attuale pandemia di prediabete e diabete di tipo 2. Per determinanti socioecologici s'intendono tutti i fattori biologici, geografici, legati alle infrastrutture (luoghi d'istruzione e di lavoro, ambiente di residenza, spazi pubblici) e sociali (influenze delle decisioni politiche e amministrative, scelte sanitarie, potere dei media, aziende alimentari) in grado d'influenzare la suscettibilità genetica e legata allo stile di vita del singolo, favorendo l'insorgenza del diabete. Tali influenze socioambientali sono, in fine dei conti, mediate da un incremento dell'apporto alimentare e da una riduzione del consumo calorico.

Secondo i Centers for Disease Control and Prevention statunitensi (CDC), dal 1970 al 2000 il consumo calorico medio è salito da 2450 a 2656 kcal/die nei maschi adulti, e da 1542 a 1811 nelle femmine; nello stesso periodo, l'apporto calorico medio in età pediatrica-adolescenziale è aumentato da 1842 a 2022 kcal/die. Si stima che queste variazioni siano dipese da un incremento delle dimensioni delle porzioni dei cibi pronti e delle bevande zuccherate, ma anche da una qualità più scadente dei cibi, sempre più gradevoli all'aspetto ma ricchi di calorie. Parallelamente, solo il 19% degli statunitensi svolge una quantità di attività fisica coerente con le linee-guida, e un ruolo particolarmente deleterio è svolto dal prolungarsi di attività sedentarie come guardare la TV. Queste variazioni dello stile di vita sono state esacerbate da modificazioni dell'ambiente di residenza e di lavoro, che hanno visto l'associarsi dei fenomeni di urbanizzazione e sviluppo economico all'acuirsi della necessità di utilizzare veicoli a motore per i propri spostamenti, a discapito della bicicletta e dei trasferimenti a piedi. Anche le attività lavorative nell'industria richiedono una spesa calorica inferiore rispetto al passato (120-140 kcal/die in meno solo negli ultimi 5 anni!), mentre lo svolgimento delle faccende domestiche necessita del 25% di energia in meno rispetto agli anni '60 del secolo scorso. Gli autori introducono i concetti di "deserto nutrizionale" (food desert = aree con limitato accesso a cibi sani e convenienti) e "insicurezza alimentare" (food insecurity = limitazioni nell'alimentazione dovute a risorse economiche inadeguate) quali fattori contributivi al diffondersi di obesità e diabete di tipo 2, dal momento che è più economico sfamarsi con cibi ipercalorici e con basse qualità nutrizionali.

Finora, conclude il documento firmato dall'ADA, il modello sanitario incentrato sull'individuo ha fornito risultati deludenti nel contrastare la pandemia di obesità e diabete di tipo 2. È necessario (e verosimilmente più efficace ed economico) intervenire pubblicamente sull'ambiente nel quale viviamo, ci formiamo e lavoriamo, allo scopo di favorire l'adozione di stili di vita più sani.

Diabetes Care. 2013 Aug;36(8):2430-9. doi: 10.2337/dc13-1161. Epub 2013 Jun 20.

Consumo di frutta e rischio di diabete di tipo 2

29 novembre 2013 – La frutta fresca è ricca di fibre, antiossidanti e fitochimici, sostanze che svolgono effetti benefici per la salute. Incrementarne l'apporto con la dieta è buona norma per la prevenzione di molte patologie croniche, ma gli studi epidemiologici hanno fornito risultati contrastanti relativamente alla prevenzione primaria del diabete di tipo 2. Tali discrepanze sono state spiegate dalle differenze nei tipi di frutta consumati dalle varie popolazioni esaminate negli studi, dalle diversità tra le popolazioni stesse, dal disegno degli studi e dai metodi di valutazione. Giacché frutti diversi contengono quantità e tipi di nutrienti diversi, con un'ampia variabilità in termini di indice glicemico (indicante la velocità con cui aumenta la glicemia dopo l'assunzione di una quantità stabilita dell'alimento) e di carico glicemico (parametro che valuta l'impatto sulla glicemia di un pasto tenendo conto dell'indice glicemico e della quantità complessiva di carboidrati), una recente analisi pubblicata su *BMJ* e relativa a una vasta popolazione di operatori sanitari statunitensi ha cercato di stabilire come l'assunzione di differenti tipi di frutta si associasse al rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Il Prof. Qi Sun (Boston, Massachusetts; USA) e coll. hanno utilizzato i dati derivanti dai questionari nutrizionali compilati per tre studi longitudinali prospettici di coorte: il Nurses' Health Study (1984-2008), il Nurses' Health Study II (1991-2009) e l'Health Professionals Follow-up Study (1986-2008), per un totale di circa 190.000 adulti non affetti da diabete o da altre patologie croniche di rilievo alla valutazione basale. Nell'arco di circa 3,5 milioni di anni-persona di follow-up, oltre 12.000 soggetti hanno sviluppato un diabete di tipo 2 (anche questa informazione è stata autoriferita tramite questionari). L'analisi dei dati, dopo aggiustamento per lo stile di vita e i fattori di rischio nutrizionali di questa popolazione, rivela come la probabilità di sviluppare la patologia sia risultata significativamente ridotta tra i partecipanti che hanno riferito di assumere almeno tre porzioni la settimana di mirtilli (hazard ratio [HR] 0,74), uva e uvetta (HR 0,88; n.s.), prugne (HR 0,89), mele e pere (HR 0,93), banane (HR 0,95) e pompelmi (HR 0,95; n.s.). Seguono pesche, albicocche (HR 0,97; n.s.) e arance (HR 0,99; n.s.), mentre i meloni avrebbero un effetto lievemente sfavorevole (HR 1,1). L'effetto protettivo della maggior parte della frutta riguarda però unicamente i frutti interi, mentre il consumo abituale di succhi è risultato associato a un aumento del rischio della malattia (HR per una o più porzioni/die: 1,08). I dati riflettono una discreta eterogeneità tra i vari tipi di frutti, non spiegabile secondo gli autori dalle differenze di indice/carico glicemico.

L'analisi risente di tutti i limiti derivanti dall'autocompilazione di questionari da parte di una popolazione vasta, ma sostanzialmente omogenea (prevalentemente di discendenza europea), anche se il disegno prospettico dei tre studi di coorte sui quali si basa costituiscono un elemento di forza. Gli autori ipotizzano che le differenze osservate tra i diversi frutti possano derivare dalla loro diversa composizione, e in particolare dal differente contenuto in antocianine (pigmenti appartenenti alla famiglia dei flavonoidi), antiossidanti (per es., il resveratrolo della buccia dell'uva), acido clorogenico e naringina (flavone glucoside abbondante nei pompelmi), ma anche dal variabile contenuto in fibra e dalla loro viscosità, in grado di influenzare le dinamiche della glicemia postprandiale. Una buona soluzione, in un paese che offre la possibilità di assumere moltissimi tipi di frutta di stagione prodotta localmente, sembra essere – come sempre – un'assunzione varia ed equilibrata.

BMJ 2013; 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5001>.

Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. 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 esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a Il Giornale di AMD-Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo Norme generali sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

Editoriali. Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 30 voci), eventuali Ringraziamenti, Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento, Riassunto e Parole chiave (fino a 5).

Rassegne. Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; fino a un massimo di 5 le parole chiave.

Casi clinici. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnosi e diagnosi differenziale, discussione e trattamento. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

Il Diabetologo e la pratica clinica - Esperienze di Diabetologia clinica. Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstracts dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 20 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: introduzione, finalità del progetto, materiali e metodi, discussione dei risultati, conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

News. Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti al Progetto SUBITO!

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 10.

Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro in italiano e in inglese, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito

telefonico dell'Autore di riferimento), parole chiave e riassunto in italiano e in inglese (Key words, Summary), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento.

Le **tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione romana.

Le **figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica

Articoli: Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

Libri: Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

Capitoli di libri o Atti di Congressi: Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. The Care of Diabetes Mellitus. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

Documenti tratti dal web: titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica, (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica) per e-mail, all'indirizzo: segreteria@idelsongnocchi.it. Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, 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.

Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati 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.

Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: www.giornalediamd.it.

Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 081 5453443 - Fax 081 5464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 23190804 o a mezzo 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 marzo 2014.