



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 Berardino
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
- PDATA
- 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

- *Il progetto AMD: l'appropriatezza nei nuovi modelli di cura. Il Chronic Care Model*
A. Ceriello

Reviews

- *La Clinical Governance del diabete in ospedale*
A. Maffettone, M. Rinaldi, L. Ussano
- *Gestione del paziente diabetico in oncologia*
M. Schettino, M.G. Nuzzo
- *La metformina slow release (SR): una nuova formulazione per migliorare i problemi di tollerabilità e di aderenza della metformina tradizionale*
C.B. Giorda

Articoli originali

- *Sperimentazione di un modello di gestione integrata del DMT2 sul territorio*
F. Strollo, Q.C. Facchini, G. Strollo, S. Gentile
- *Studio neurofisiologico sulla neuropatia canalicolare del nervo ulnare nei pazienti diabetici*
E. Rota, D. Zavaroni, L. Parietti, I. Iafelice, P. De Mitri, E. Terlizzi, N. Morelli, P. Immovilli, D. Guidetti

Esperienze di Diabetologia clinica

- *Saxagliptin: un tocco di classe per modulare la pressione arteriosa*
A. Gatti, D. Carleo
- *Iperuricemia e cardiopatia ischemica: casualità o causalità*
A. Gatti, D. Carleo
- *Efficacia e fenotipo elettivo di liraglutide: esperienza campana a medio termine*
E. Martedì, M.R. Improta, F. Nappo, G. D'Alessandro, L. Improta

Editorial

- *The AMD project: the appropriateness in new models of care. The Chronic Care Model*
A. Ceriello

Reviews

- *The Clinical Governance of in-hospital diabetic patients*
A. Maffettone, M. Rinaldi, L. Ussano
- *Management of the diabetic patient in oncology*
M. Schettino, M.G. Nuzzo
- *Slow release (SR) metformin: a new formulation to improve tolerability and adherence problems with traditional metformin*
C.B. Giorda

Original Articles

- *District-oriented (specialist-generalist) integrated management testing in T2DM patients*
F. Strollo, Q.C. Facchini, G. Strollo, S. Gentile
- *Ulnar entrapment neuropathy in diabetic patients: an electrodiagnostic study*
E. Rota, D. Zavaroni, L. Parietti, I. Iafelice, P. De Mitri, E. Terlizzi, N. Morelli, P. Immovilli, D. Guidetti

Clinic Diabetology Experiences

- *Saxagliptin: a touch of class to modulate blood pressure*
A. Gatti, D. Carleo
- *Hyperuricemia and ischemic heart disease: chance or 'cause and effect'*
A. Gatti, D. Carleo
- *Effectiveness and elective phenotype of liraglutide: experience in Campania*
E. Martedì, M.R. Improta, F. Nappo, G. D'Alessandro, L. Improta

61

63

69

78

84

89

95

99

103

59

Position Statements	
• <i>Nota di commento congiunta AMD-SID sui nuovi piani terapeutici per le incretine</i>	107
<hr/>	
Newsletter Annali e Rete di Ricerca AMD	
• <i>Newsletter Annali AMD n. 7</i>	112
• <i>Newsletter Rete di Ricerca n. 23</i>	114
<hr/>	
News Gruppo Donna	
• <i>La medicina di genere: una missione per il terzo millennio</i>	
P. Li Volsi	116
<hr/>	
News dalla letteratura	
• <i>Subito! News</i>	
<i>Grosse Koalition (Larghe Intese) tra diabete e cuore</i>	
M. Michelini	119
• <i>News tematiche</i>	
M. Gallo	121

In copertina: Barche, riflessi e nasse a Marina della Lobra, Massa Lubrense (NA) anno 2010.

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

NICE-AMD: Need Is Core of Effectiveness

Il progetto AMD: l'appropriatezza nei nuovi modelli di cura. Il Chronic Care Model



A. Ceriello

antonio.ceriello@hotmail.it

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcellona

Parole chiave: Appropriatezza, Diabete, Chronic care model, Costo/beneficio, Rischio/efficacia

Key words: Appropriateness, Diabetes, Chronic care model, Cost/benefit, Risk/effectiveness

Il Giornale di AMD, 2014;17:61-62

Il Chronic Care Model (CCM) è attualmente riconosciuto come il miglior approccio alla cronicità, per realizzare un'assistenza "ideale", sicura ed efficace, alla persona con diabete mellito e per ridurre l'impatto economico della malattia⁽¹⁾.

Più in generale, il CCM è un modello di assistenza medica dei pazienti affetti da malattie croniche sviluppato dal professor Wagner e dai suoi colleghi del McColl Institute for Healthcare Innovation, in California⁽²⁾. Il modello propone una serie di cambiamenti a livello dei sistemi sanitari utili a favorire il miglioramento della condizione dei malati cronici e suggerisce un approccio "proattivo" tra il personale sanitario e i pazienti stessi, con questi ultimi che diventano parte integrante del processo assistenziale⁽³⁾.

Questo percorso per i pazienti cronici ha l'obiettivo di passare da un modello di "Medicina d'attesa", dove il bisogno si trasforma in domanda, ad una "Sanità d'iniziativa". Da qui la creazione di percorsi ad hoc per patologie croniche quali: scompenso, diabete, ipertensione, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva che assorbono un'elevata quantità di risorse al SSN. Finalità del CCM è quella di integrare questo modello con l'organizzazione dell'Ospedale per Intensità di cure⁽⁴⁻⁶⁾.

Di seguito le sei direttive sulle quali si muove il CCM.

1. Le risorse della comunità

Per migliorare l'assistenza ai pazienti cronici le organizzazioni sanitarie devono stabilire solidi collegamenti con le risorse della comunità: gruppi di volontariato, gruppi di auto-aiuto, centri per anziani autogestiti.

2. Le organizzazioni sanitarie

Una nuova gestione delle malattie croniche dovrebbe entrare a far parte delle priorità degli erogatori e dei finanziatori dell'assistenza sanitaria. Se ciò non avviene, difficilmente saranno introdotte innovazioni nei processi assistenziali e ancora più difficilmente sarà premiata la qualità dell'assistenza.

3. Il supporto all'auto-cura

Nelle malattie croniche il paziente diventa il protagonista attivo dei processi assistenziali. La gestione di

queste malattie può essere insegnata alla maggior parte dei pazienti.

4. L'organizzazione del team

La struttura del team assistenziale deve essere modificata, separando l'assistenza ai pazienti acuti dalla gestione programmata ai pazienti cronici. La visita programmata è uno degli aspetti più significativi della nuova organizzazione.

5. Il supporto alle decisioni

L'adozione di linee guida basate sull'evidenza forniscono gli standard per fornire un'assistenza ottimale ai pazienti cronici.

6. I sistemi informativi

I sistemi informativi computerizzati svolgono tre importanti funzioni:

- come sistema di allerta che aiuta il team di cura ad attenersi alle linee-guida;
- come feedback per i medici, mostrando i loro livelli di performance nei confronti degli indicatori delle malattie croniche, come ad esempio i livelli di emoglobina A1c e dei lipidi;
- come registri di patologia per pianificare la cura individuale dei pazienti.

Questi modelli individuano come determinanti principali, la diagnosi precoce, interventi tempestivi e personalizzati, il supporto all'aderenza alla terapia nel lungo periodo, una visione di insieme dell'intero percorso di cura con precisi indicatori per ottenere una valutazione/controllo step by step dell'intero processo.

Il CCM tiene in forte considerazione la sostenibilità. Infatti, una criticità nell'approccio alla cronicità è rappresentata dai costi in continua crescita, il che rende necessario che ogni professionista ne acquisisca consapevolezza e si faccia carico di un'attenta verifica e di un continuo controllo della spesa.

Il CCM è per una "cura personalizzata e domiciliare" in cui assicurare l'offerta di programmi di trattamento integrati e centrati sulla partecipazione attiva della per-

sona. In questa logica l'empowerment della persona ed il continuo miglioramento dell'efficienza delle organizzazioni è fondamentale per il successo.

Tutto questo si coniuga in unico termine: appropriatezza.

L'appropriatezza dell'intervento significa perciò mettere in atto un rigoroso e tempestivo utilizzo della terapia farmacologica e non, personalizzandola in base al fenotipo metabolico del paziente e adattandola allo stile di vita di ciascuno. In questo processo evolutivo dall'assistenza alla malattia cronica va sempre tenuta da conto il costo diretto della cura, relativamente al costo di farmaci, presidi e tipologia delle prestazioni (ambulatoriali e o di ricovero, che comportano l'impiego di risorse professionali e strutturali e tecnologiche), che tradizionalmente assorbono una consistente quota del finanziamento sanitario in ogni Paese^(7,8).

Nella visione di AMD, il diabetologo moderno è un professionista in grado di operare per programmazione di processi, risorse, responsabilità e sistemi di valutazione, capace di proporre un'offerta assistenziale qualificata, quantificabile e misurabile ed in grado di collaborare efficacemente con tutte le altre figure del mondo sanitario, specialmente con le Direzioni Sanitarie e di Distretto, identificate come interlocutori privilegiati con i quali condividere la costruzione dei percorsi. Tutto questo per dare valore ed evidenza sempre crescenti all'unicità dell'azione del diabetologo all'interno del nuovo mondo sanitario.

Per AMD appropriatezza significa:

- gestione personalizzata della terapia farmacologica e non, ottimizzando il rapporto rischio-beneficio nell'utilizzo di risorse a tutti i livelli: vecchi e nuovi farmaci, ricorso all'autocontrollo come guida dell'azione terapeutica, empowerment del paziente come risorsa, storia naturale della malattia e cambiamento dei target metabolici in funzione dello stato clinico nel corso del tempo, bisogni individuali di cura e di assistenza delle persone diabetiche, fragilità/complessità clinica e umana, relazioni all'interno del team di cura con i Medici di Medicina Generale e con i pazienti.

All'interno di questa visione si collocano tutti i gruppi a statuto, di valenza strategica e di lavoro della nostra Società Scientifica, che come sempre concorrono alla crescita globale di AMD e come è facile intuire leggendo queste brevi note che annunciano il progetto societario del prossimo quadriennio il Progetto Appropriatezza è in completa continuità di pensiero con il Progetto Subito ed anzi lo estende e lo coniuga in una visione multidisciplinare, rendendolo ancor più attuale e centrato sull'evoluzione nella pratica clinica delle attività assistenziali.

Gli strumenti di questo percorso sono quindi gli Anali, gli Standard di cura, le monografie, la ricerca clinica, gli algoritmi di terapia personalizzata, i percorsi, la medicina di genere, l'alimentazione, l'attività fisica, tut-

to quello insomma che caratterizza le attività di AMD, rivisitate in una nuova dimensione, proiettata a fare tesoro dei principi del Chronic Care Model.

Tutto questo è diventato uno slogan accattivante, NICE-AMD, che evidentemente richiama il prestigioso National Institute for Health Excellence (NICE) inglese a cui AMD si ispira ma con un significato più ricco e compiuto e che si rispecchia nella decodifica dell'acronimo: **Need Is Core of Effectiveness**.



A questo slogan ed a questa visione mi auguro che tutte le donne e gli uomini di AMD si ispireranno d'ora in poi nella loro quotidiana battaglia per migliorare la qualità di vita e di cura delle persone con diabete e per dare valore al proprio ruolo di specialisti.

Auguri a tutti i soci AMD.

Antonio Ceriello
Presidente Nazionale AMD

BIBLIOGRAFIA

1. Gabbay RA, Bailit MH, Mauger DT, Wagner EH, Siminerio L. Multipayer patient-centered medical home implementation guided by the chronic care model. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 37:265-73, 2011.
2. Ladden MD, Bodenheimer T, Fishman NW, Flinter M, Hsu C, Parchman M, Wagner EH. The emerging primary care workforce: preliminary observations from the primary care team: learning from effective ambulatory practices project. *Acad Med.* 88:1830-4, 2013.
3. Mirzaei M, Aspin C, Essue B, Jeon YH, Dugdale P, Usherwood T, Leeder S. A patient-centred approach to health service delivery: improving health outcomes for people with chronic illness. *BMC Health Serv Res.* 13:251. doi: 10.1186/1472-6963-13-251, 2013.
4. Wagner EH, Coleman K, Reid RJ, Phillips K, Abrams MK, Sugarman JR. The changes involved in patient-centered medical home transformation. *Prim Care.* 39:241-59, 2012.
5. Chatterjee R, Narayan KM. Putting evidence for diabetes care into practice. *Curr Diabetes Rev.* 7:406-15, 2011.
6. Dücker ML, Wagner C, Vos L, Groenewegen PP. Understanding organisational development, sustainability, and diffusion of innovations within hospitals participating in a multilevel quality collaborative. *Implement Sci.* 9:6-18, 2011.
7. Suter P, Hennessey B, Florez D, Newton Suter W. Review series: Examples of chronic care model: the home-based chronic care model: redesigning home health for high quality care delivery. *Chron Respir Dis.* 8:43-52, 2011.
8. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, Davis C, Ludman E, Greene SM, Parkerton M, Wagner EH. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 36:561-70, 2010.

La Clinical Governance del diabete in ospedale



A. Maffettone¹, M. Rinaldi², L. Ussano¹
adamaff@hotmail.com

¹ Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico; ² UOD Metabolica – AO Ospedali dei Colli, Plesso Monaldi, Napoli

Parole chiave: Diabete, Clinical Governance, Piano Nazionale diabete, Percorsi integrati
Key words: Diabetes, Clinical Governance, National Health Diabetes Plan, Integrated Pathways

Il Giornale di AMD, 2014;17:63-68

Riassunto

Secondo l'International Diabetes Federation (IDF) le persone affette da diabete nel mondo sono 371 milioni (prevalenza dell'8,3%). In Italia i dati dell'Osservatorio Arno 2011 indicano una prevalenza del diabete del 5,8%. Tali dati allarmanti mal si coniugano con la attuale crisi economica mondiale. In Italia dal 2010 si assiste ad un sempre maggiore divario tra le previsioni di spesa e quelle di finanziamento pubblico. Nell'ambito dei fattori che contribuiscono ai costi sanitari diretti per il diabete, circa il 50% è dovuto all'ospedalizzazione. Il Parlamento Europeo, con la risoluzione del 14 marzo 2012, ha invitato la Commissione Europea e i Paesi membri dell'Unione a sviluppare ed implementare una vera e propria "Strategy" per affrontare l'epidemia diabete e per arginarne i costi elevati. In tale documento viene enfatizzato il ruolo di un'adeguata organizzazione dell'assistenza sanitaria che segua i principi della Clinical Governance (CG). Essa è stata introdotta nel Regno Unito nel 1997 con la riforma sanitaria del governo laburista, sviluppandosi quale sistema di integrazione degli aspetti di gestione clinica e di quella manageriale. La CG è una struttura organizzativa che favorisce il miglioramento della qualità mediante l'eccellenza delle cure cliniche, l'impiego appropriato delle risorse, con l'integrazione tra la visione clinica e quella manageriale della qualità. Scopo di tale lavoro è stato applicare i concetti di CG immaginando i percorsi organizzativi del paziente diabetico durante il ricovero ospedaliero; l'utilizzo di tali strategie nella pratica quotidiana determinerebbe la razionalizzazione dell'offerta e l'appropriatezza delle prestazioni perseguendo il concetto di qualità delle cure e prestazioni sanitarie propri della CG.

Summary

According to the International Diabetes Federation (IDF) people with diabetes in the world are 371 million (prevalence of 8,3%). In Italy, data from the 2011 Arno Observatory show a prevalence of diabetes of 5.8%. These alarming data are in trend with the current global economic crisis. In Italy the difference between the estimates of expenditure and the financing is increasing since 2010. Approximately 50% of diabetes' direct medical costs are due to hospitalization. The European Parliament, in its resolution of March 14, 2012 invited the European Commission and the EU member states to develop and implement a real "Strategy" for the diabetes epidemic and to contain this disease's high costs. The resolution emphasized the role of

adequate health care organization following the Clinical Governance' (CG) principles. CG was introduced in the UK in 1997 with the Labour party health care reform as a system of integration of clinical and managerial management. The CG is an organizational structure promoting the improvement of the quality of clinical care through excellence, the proper use of resources, with the integration between the clinical and managerial vision of quality. Aim of this paper was the application of CG's concepts for in-hospital diabetic patients through the organization of clinical pathways; the use of these strategies in everyday practice would lead to the funds' rationalization and to the appropriateness of our work focusing on the health care services' quality, concepts typical of CG.

L'American Diabetes Association nel suo ultimo rapporto⁽¹⁾ indica che negli Stati Uniti sono 26 i milioni di individui affetti da diabete (e ulteriori 79 milioni a forte rischio di svilupparlo). La spesa sanitaria e sociale generata nel 2012 è stata di 245 miliardi di dollari (+41% negli ultimi 5 anni). In Europa ci sono oltre 55 milioni di diabetici; la prevalenza nel 2012 è dell'8,4%, ma si prevede che al 2030 salirà al 9,5% (64,2 milioni). Le analisi dell'IDF stimano un aumento della prevalenza in tutte le macro-regioni geografiche, anche nei paesi emergenti: 4 persone affette da diabete su 5 vivono, infatti, in paesi a medio - basso reddito⁽²⁾. In Italia i dati raccolti dall'Osservatorio Arno 2011 per il 2010 indicano una prevalenza del diabete pari al 5,8% (da cui si può stimare un numero di diabetici pari a 3,5 milioni). Tali numeri sono destinati ad aumentare, tanto che la previsione del tasso di crescita per tale patologia per gli anni 2010-2030 si attesta, per l'Italia, nell'ordine dello 0.7-1%⁽³⁾. La distribuzione di tale patologia è differente nelle varie regioni italiane: si passa dal 7.7% in Abruzzo al 3.2% della Provincia Autonoma di Bolzano⁽⁴⁾. Tali dati allarmanti, si accompagnano alla attuale crisi economica mondiale ed italiana in particolare. Infatti, dal 2010 il divario tra le previsioni di spesa e quelle di finanziamento si allarga sempre più (Figura 1)⁽⁵⁾. Si stima che la spesa per l'assistenza sanitaria al diabete ammonti a circa il 10% del fondo sanitario ed essa è destinata ad aumentare sia per l'introduzione di nuove terapie che per l'accresciuto numero di pazienti. Negli anni 2000 il consumo dei farmaci

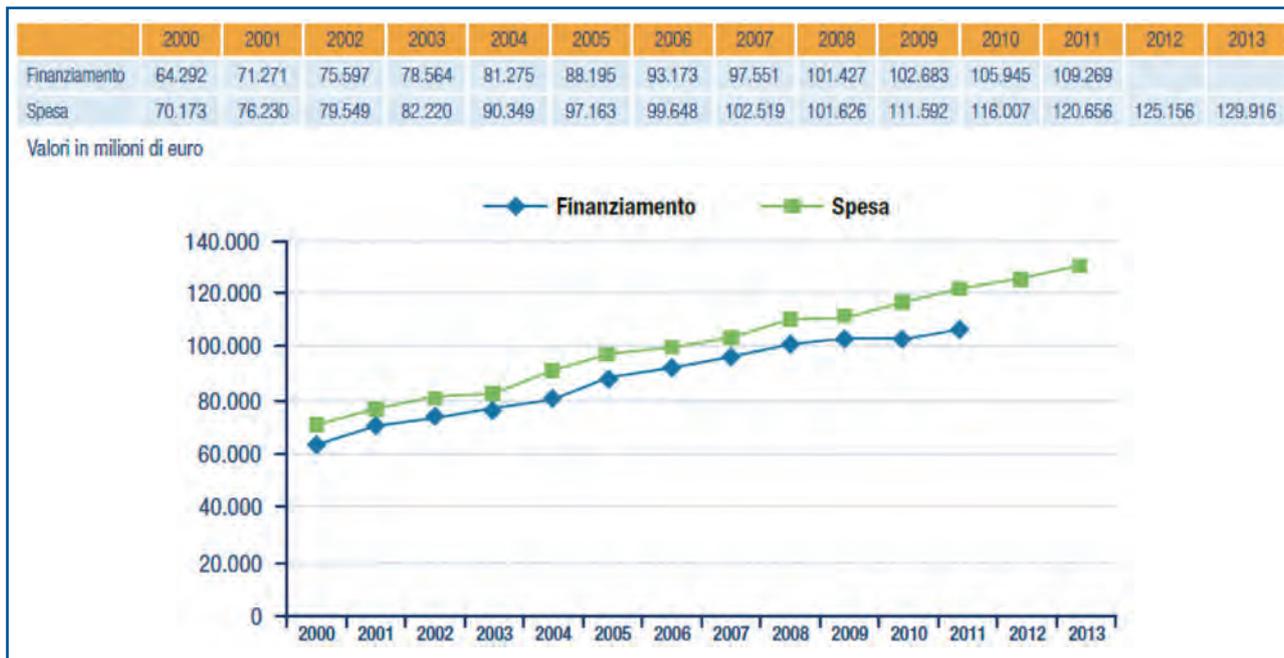


Figura 1. Trend di finanziamento e spesa del SSN, anni 2000-2013. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese, 2010 <http://www.mef.gov.it/doc-finanza-pubblica/rgse/>.

per il diabete è cresciuto mediamente il 5% all'anno⁽⁵⁾. Il diabete è, quindi, una malattia molto costosa. Essa presenta costi sociali (circa 8% della spesa del Sistema Sanitario Nazionale pari a circa € 8,25 miliardi/anno; € 2.750 per paziente/anno), ma anche costi individuali (spesa personale non coperta dal SSN) costi diretti (cura della malattia e delle sue complicanze acute e croniche) costi indiretti tangibili (assenza dal lavoro con mancato guadagno, impegno dei familiari, ecc.) costi indiretti intangibili o morali (disabilità, qualità e quantità di vita). Nell'ambito dei fattori che contribuiscono ai costi sanitari diretti, circa il 50% è dovuto all'ospedalizzazione, mentre solo il 6% si può ascrivere all'uso di farmaci⁽⁶⁾. In un'interessante iniziativa promossa dal Club Diabete Sicili@, si è provato ad effettuare una proiezione (al 2025) dei benefici associati a una riduzione dello 0,5% dei valori dell'HbA1c, di 3 mm Hg della Pressione Arteriosa Sistemica e di 25 mg/dl del colesterolo LDL. Ciò determinerebbe una riduzione del numero degli infarti del miocardio del 17%, di quelli dell'ictus del 15% ed una riduzione del tasso di mortalità (per 10.000) del 15% (Figura 2a e 2b). Si riuscirebbe a risparmiare ben 3323 milioni di euro (Tabella 1)! Il Parlamento Europeo, con la risoluzione del 14 marzo 2012, ha invitato la Commissione Europea e i Paesi membri dell'Unione a sviluppare ed implementare una vera e propria "EU Diabetes Strategy" per affrontare l'epidemia diabete e per arginarne i costi elevati. Nei vari punti della risoluzione gli stati membri sono stati invitati a sviluppare, attuare e monitorare piani nazionali sul diabete che prevedano programmi per la gestione della malattia basati su prassi di eccellenza, secondo i quali i pazienti vengano affida-

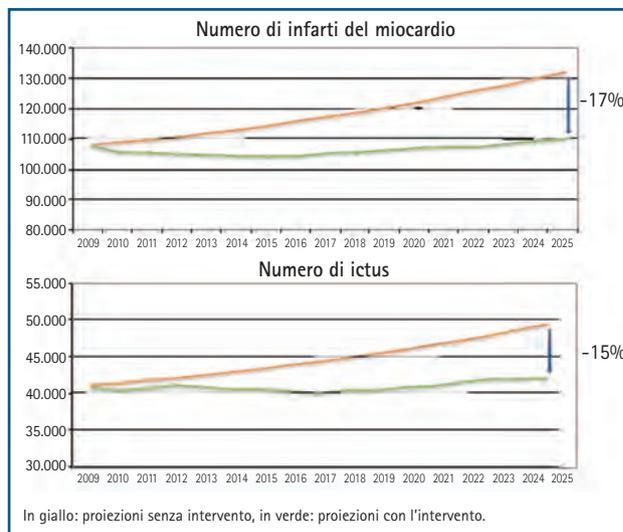


Figura 2a. Predizione dei benefici a lungo termine: riduzione del 17% numero infarti del miocardio e 15% ictus cerebrali. Club Diabete Sicili@.

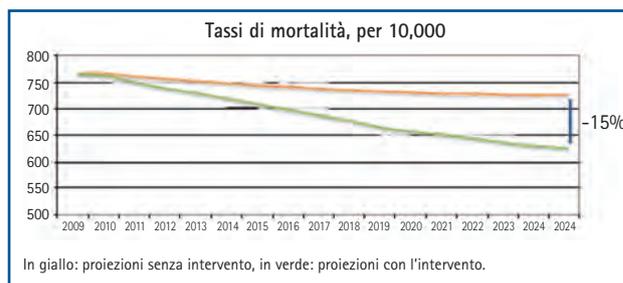


Figura 2b. Predizione dei benefici a lungo termine: riduzione del 15% tasso mortalità per 10.000 abitanti. Club Diabete Sicili@.

Tabella 1. Proiezione al 2025 dei benefici associati a una riduzione dello 0,5% dell'HbA1c, di 3 mmHg della PAS e di 25 mg/dl del colesterolo. *Idl Risparmio di 1,5 milioni di anni di vita e oltre 3 miliardi di euro.* FONTE Club Diabete Sicili@.

Risultati	2009-2025
Anni di vita salvati	1.466.356
Aumento vita media	0,80
Riduzione mortalità per 10.000	102
Milioni € risparmiati	3.323
Anni guadagnati senza insufficienza renale terminale	65.752
Anni guadagnati senza amputazione	4.190
Anni guadagnati senza infarto del miocardio	203.203
Anni guadagnati senza ictus	64.422
Anni guadagnati senza cecità	26.422

ti costantemente a team interdisciplinari qualificati. Nel febbraio 2013 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il Piano Nazionale del Diabete (PND)⁽⁷⁾. Esso è nato dall'esigenza di sistematizzare a livello nazionale tutte le attività nel campo della malattia diabetica al fine di rendere più omogenei i processi diagnostico-terapeutico assistenziali. Il PND definisce 10 obiettivi generali, declinati in obiettivi specifici e linee di indirizzo prioritarie. Viene anche enfatizzato il ruolo di un'adeguata organizzazione dell'assistenza sanitaria che, in base ai principi della *Clinical Governance*, tenga in considerazione:

- la condivisione delle informazioni
- il ruolo di ogni attore coinvolto
- la capacità di gestione da parte dell'organizzazione complessiva
- la ricerca di *percorsi organizzativi* che diminuiscano il più possibile l'incidenza di eventi acuti o di complicanze invalidanti

Il diabete, quindi, viene considerato patologia complessa e ad alta penetranza nella società moderna, anche se tali linee di indirizzo contrastano con l'attuale situazione economica mondiale e, in Italia, con il regime di rientro della spesa sanitaria previsto per alcune regioni italiane. Al giorno d'oggi assistiamo al paradosso della Medicina moderna così come espresso da Kane nel 2005^(8,9), e cioè: "We are still practicing acute care medicine in a world of chronic disease", stiamo, cioè, ancora praticando terapie mediche acute in un mondo di malattie croniche. Le risorse attualmente disponibili per l'assistenza medica, infatti, sono tutte indirizzate verso interventi per malattie acute. Contemporaneamente gli operatori sanitari assistono all'aumentato rischio di vedere ridotti i finanziamenti per le malattie croniche quali il diabete; esse infatti sono poco vantaggiose dal punto di vista economico, di difficile gestione, costose, destinate a peggiorare nel tempo.

Analizzando i dati pubblicati da Nardi et al. nel 2005, il diabete si presenta come seconda (5.2%) o terza (4.2%) comorbidità nei reparti di Medicina Interna degli ospedali italiani⁽¹⁰⁾. È risaputo che il rischio di ricovero in ospedale per specifiche cause per soggetti con diabete rispetto a soggetti di pari età e sesso, ma senza diabete è doppio in caso di infarto del miocardio e patologie cardiovascolari in genere, ma è di circa 8 volte maggiore in caso di amputazioni⁽¹¹⁾.

In definitiva il paziente diabetico è, quindi, un paziente complesso: il diabete è una patologia multi organo che, inevitabilmente, nel corso della sua evoluzione va incontro a complicanze, spesso invalidanti. Numerosi sono gli organi e, di conseguenza, gli specialisti coinvolti nella cura di tale patologia che rappresenta, quindi, una sfida per i sistemi sanitari dei vari paesi occidentali. A tale scopo, il PND 2013 definisce 10 obiettivi generali, declinati in obiettivi specifici e linee di indirizzo prioritarie:

1. Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i Servizi, attraverso l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta con metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni
2. Prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia attraverso l'adozione di idonei stili di vita; identificare precocemente le persone a rischio e quelle con diabete
3. Aumentare le conoscenze circa la prevenzione, la diagnosi il trattamento e l'assistenza, conseguendo, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi di cura, riducendo le complicanze e la morte prematura.
4. Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e/o vulnerabilità socio-sanitaria
5. Nelle donne diabetiche in gravidanza raggiungere outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche; promuovere iniziative finalizzate alla diagnosi precoce nelle donne a rischio; assicurare la diagnosi e l'assistenza alle donne con diabete gestazionale
6. Migliorare la qualità della vita e della cura e la piena integrazione sociale per le persone con diabete in età evolutiva
7. Organizzare e realizzare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione e al miglioramento dell'assistenza
8. Aumentare e diffondere le competenze tra gli operatori della rete assistenziale favorendo lo scambio continuo di informazioni
9. Promuovere l'appropriatezza nell'uso delle tecnologie
10. Favorire varie forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento di Associazioni riconosciute di persone con diabete, sviluppando l'empowerment delle persone con diabete e delle comunità.

In definitiva, per una patologia complessa come il diabete, è necessario che si realizzi un sistema di gestione dell'assistenza sanitaria che sia in grado di dirigere e controllare, attraverso attività coordinate e in maniera stabile, l'insieme di tutti questi elementi reciprocamente correlati, orientandoli verso un miglioramento della qualità.

Negli ultimi anni in gran parte dei sistemi sanitari occidentali, Italia compresa, la pressione- a volte ossessiva- sul contenimento della spesa ha prodotto una netta separazione tra la gestione economico-organizzativa (riconducibile alla Direzione Generale di qualsiasi Azienda Sanitaria) e quella clinica affidata alla comunità dei professionisti sanitari. Si è venuto a creare, infatti, un netto distacco tra la gestione economica (riconducibile alla Direzione Generale di qualsiasi Azienda Sanitaria) e quella clinica affidata alla comunità dei professionisti sanitari. Oltre a ciò si è determinato anche un netto distacco tra i momenti di controllo della performance economica e di quella clinica; i sistemi di programmazione delle aziende del SSN, i cui scopi sarebbero quelli di tradurre le scelte del Piano Sanitario Regionale in obiettivi di performance economica e di esiti clinici, hanno assunto una connotazione top-down, considerando come maggiormente importanti gli obiettivi economici che quelli di attività clinica e di outcome sociali. L'eccessiva enfasi sui criteri economici e di efficienza, inoltre, ha promosso pratiche manageriali fondate sul controllo di gestione erodendo le condizioni organizzative del singolo contesto, necessarie al miglioramento delle pratiche cliniche appropriate. In tale scenario, la *Clinical Governance* si è sviluppata quale sistema di integrazione degli aspetti di gestione clinica e di quella manageriale. Il verbo greco κυβερνάω (guidare una nave o un carro) fu utilizzato per la prima volta da Platone per designare il modo di governare gli uomini. La parola inglese *governance* è stata ripresa nel 1990 da economisti e politologi anglosassoni e da alcune Istituzioni Internazionali per designare "l'arte o la maniera di governare". La parola *governance* in lingua italiana è intraducibile. Dovendo dare una definizione italiana al concetto *governance* dovremmo dire: la *governance* è un'arte o un modo di gestire la Pubblica Amministrazione che è alla base della multidisciplinarietà e si basa su come vengono fatte le cose. Con *Clinical* in lingua inglese si intende l'ambiente sanitario a differenza di clinico, che in lingua italiana è invece riferito all'applicazione della diagnostica e della terapia. Il significato concettuale di *Clinical Governance* è quindi l'utilizzo di una **modalità di gestione in ambiente sanitario fondata su un nuovo modello di come fare le cose** basato su alcuni aspetti fondamentali: la responsabilità, la trasparenza, il coinvolgimento e la partecipazione, l'etica e il valore del lavoro. Il concetto di *Clinical Governance* (CG) è stato introdotto nel Regno Unito nel 1997 con la riforma sanitaria del governo laburista; il documento *A First Class Service*⁽¹²⁾ metteva in primo piano, infatti, il tema dell'as-



Figura 3. L'albero della Clinical Governance. Fonte: W. Ricciardi, 2005.

sistenza sanitaria come dovere delle Aziende e responsabilità primaria dei professionisti, rispetto alla precedente organizzazione che aveva introdotto il concetto di *budget*, finalizzando l'attività sanitaria al risparmio delle risorse. La CG è, quindi, una struttura organizzativa che favorisce il miglioramento della qualità creando il clima adatto per l'eccellenza delle cure cliniche, per l'impiego appropriato delle risorse, per l'integrazione tra la visione clinica e quella manageriale della qualità⁽¹³⁾. La visione sistemica della CG, come realizzata nel Regno Unito, può essere espressa con la metafora dell'albero (Figura 3)⁽¹⁴⁾. L'albero è costituito da rami che rappresentano le componenti del sistema di CG, ovvero gli strumenti per la gestione clinica delle strutture sanitarie. Le radici dell'albero sono rappresentate dalla disponibilità dei manager alla gestione delle risorse e dei servizi, dalla cultura dell'apprendimento continuo, dai risultati della ricerca e sviluppo, dall'affidabilità dei dati e delle informazioni che consentono di prendere decisioni basate sulle evidenze e non sulle singole opinioni. Tali radici necessitano di essere continuamente alimentate in un tessuto organizzativo vitale. Dalle radici si risale lungo il tronco dell'albero sino ai rami, alimentando continuamente con nuova linfa le componenti (gli strumenti) della Clinical Governance. Anche il tronco svolge una funzione importante mediante il coordinamento clinico e la forza di integrazione della cultura organizzativa.

Il Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno predisposto, a partire dal 2006, il progetto IGEA⁽¹⁵⁾. In tale progetto il diabete mellito rappresenta una sorta di modello paradigmatico delle malattie croniche che oggi rappresentano una sfida per i servizi sanitari dei Paesi occidentali. Obiettivo principale è ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici, mettendo il paziente e non il sistema al centro dell'organizzazione assistenziale del diabete. Il progetto IGEA rappresenta uno scenario permanente che impegna a diverso titolo

lo Stato, le Regioni e le Aziende sanitarie. Sue caratteristiche fondamentali sono: l'origine dalla Conferenza Stato-Regione del 2005, il collegamento con il Piano Nazionale di Prevenzione, l'impegno pluriennale sottoscritto da tutte le Regioni italiane, il garantire interventi efficaci per la totalità dei diabetici.

Suoi obiettivi principali sono:

- attuare gli interventi secondo i principi della medicina basata sulle prove (EBM)
- assicurare la possibilità di misurare sia la qualità delle cure che il miglioramento degli esiti
- assicurare la possibilità di attivare gradualmente un modello di assistenza su tutto il territorio nazionale, tenendo conto delle diverse realtà territoriali, ma garantendo comunque uniformità negli interventi.

In definitiva il modello di gestione integrata del diabete, così come espresso dal progetto IGEA, non è altro che espressione dei concetti propri della CG.

Nell'ambito di tale gestione integrata, un ruolo fondamentale viene svolto dall'**ospedale**, inteso come sistema integrato con le cure primarie. L'ospedale ha come ruolo precipuo la gestione delle acuzie, anche se nel corso degli anni si è delineata una funzione più ampia che ha dato spazio alla crescita di un'offerta a volte anche inappropriata. L'assistenza ospedaliera va innanzitutto vista come un continuum con l'assistenza territoriale. L'arrivo del paziente cronico in ospedale viene determinato da vari possibili scenari: o dalla naturale evoluzione della malattia, o dal non aver trovato sul territorio idonee risposte o, ancora, dall'essere sfuggiti alla rete di assistenza perché in fase di scompenso acuto che ne ha imposto il ricovero. Il paziente diabetico che arriva in ospedale è, generalmente, un paziente fragile. Egli necessita di gestione multidisciplinare, percorsi integrati di cura, una dimissione "protetta" il più possibile, cioè in contatto col servizio di diabetologia di riferimento ed il Medico di Medicina Generale per la presa in carico.

Oltre alle attività di ricovero programmato, il "percorso" intra ospedaliero comincia dalle "porte" del sistema-ospedale: quella del Pronto Soccorso (PS) e quella d'uscita, cioè la dimissione del paziente ed il suo ritorno al territorio. Per quanto riguarda il PS (ed il collegato sistema di emergenza-urgenza 118), esso può rivelarsi molto importante per la percentuale di pazienti che frequentemente vi si presentano senza che questo dia origine ad un ricovero. I pazienti in questa fase andrebbero "agganciati" al sistema e dimessi attivamente dal PS nel territorio. Il paziente che dal PS viene ospedalizzato segue, invece, un Profilo Assistenziale in varie tappe quali l'approfondimento diagnostico, l'arrivo nel reparto di degenza, l'iter assistenziale successivo (la presa in carico, la valutazione, la definizione e la gestione del piano di cura personalizzato). A livello ospedaliero è fondamentale la costruzione di percorsi assistenziali (PA) integrati intra-ospedalieri rivolti a pazienti cronici ricoverati per cause non direttamente connesse alla loro patologia cronica (ad esempio, il ricovero di un paziente con diabete mellito in chirurgia

o in ortopedia, etc). È in questa area che bisogna applicare i concetti propri della Clinical Governance quali il miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e della qualità di vita dei pazienti. Inoltre non bisogna sottovalutare che il ricovero per il diabetico può rappresentare un momento educativo importante; infatti l'educazione del paziente (il momento di crisi determinato dal ricovero è sempre un momento nel quale il paziente è potenzialmente più ricettivo), la pianificazione e la gestione della dimissione sono tappe irrinunciabili del ricovero del paziente diabetico. La pianificazione della dimissione è un momento sul quale bisogna iniziare a lavorare già nei primissimi giorni di degenza perché bisogna costruire e concordare per tempo la "dimissione attiva" del paziente all'interno della rete territoriale. In alcune realtà regionali si è effettuata la sperimentazione della "dimissione facilitata" dei pazienti cronici attraverso specifiche figure (care-manager) che fungono da raccordo tra l'ospedale ed il territorio.

Abbiamo qui di seguito immaginato quali siano le modalità di ricovero ospedaliero per il paziente diabetico nelle quali applicare i principi ed i metodi della Clinical Governance:

- 1) diabetico in pronto soccorso
- 2) diabetico critico in area medica e chirurgica
- 3) diabetico in reparto di degenza
- 4) percorso pre-operatorio di "elezione"
- 5) diabetica gravida
- 6) organizzazione di consulenza del team diabetologico per l'educazione del paziente.

Tali percorsi intra ospedalieri sono quelli che andrebbero implementati e, se necessario, istituiti su tutto il territorio nazionale, per il paziente affetto da diabete:

1. Paziente diabetico in pronto soccorso
 - gestione delle urgenze iper/ipoglicemiche secondo Linee Guida e protocolli condivisi
 - Percorsi Assistenziali integrati per la presa in carico attraverso integrazione col servizio di diabetologia di riferimento
2. Paziente critico in area medica e chirurgica
 - protocolli per le urgenze iper/ipoglicemiche e relativa gestione infermieristica
 - formazione del personale
 - dimissione protetta
3. Diabetico in reparto di degenza
 - corretta gestione della terapia insulinica e del monitoraggio glicemico
 - gestione del tipo di alimentazione (artificiale e non)
 - dimissione protetta
4. Percorso pre-operatorio di "elezione"
 - valutazione specialistica in un PA strutturato ambulatoriale
 - gestione dell'evento chirurgico (protocolli per la terapia insulinica intensiva)
 - dimissione protetta

5. Diabetica gravida
 - gestione del parto con apposito PA integrato tra i vari professionisti
6. Organizzazione di consulenza del team diabetologico per l'educazione del paziente
 - autogestione terapia insulinica, autocontrollo domiciliare, terapia nutrizionale
 - presa in carico pre-dimissione da parte del Servizio di Diabetologia territoriale di riferimento (PA integrato)

In sintesi, nella malattia diabetica l'impatto sociale, quello economico e quello sanitario impongono la ricerca di percorsi organizzativi in grado di minimizzare il più possibile l'incidenza degli eventi acuti o delle complicanze invalidanti che comportano costi elevatissimi, diretti ed indiretti⁽¹⁶⁾. Attualmente *avremmo* gli strumenti per poterlo fare con la Clinical Governance. L'implementazione della Clinical Governance, però, richiede un approccio organico con un notevole impiego di risorse in un lungo orizzonte temporale per meglio formare il personale del SSN e determinare, quindi, un processo di cambiamento radicale nella cultura organizzativa, negli strumenti utilizzati e nelle prassi operative.

In conclusione, l'utilizzo degli strumenti del Governo Clinico appare fondamentale per il miglioramento dei nostri comportamenti e delle nostre prassi quotidiane; esse sempre più in futuro dovranno tendere alla eccellenza della qualità dei servizi erogati ai pazienti, *mission* del Sistema Sanitario Nazionale e, di conseguenza, funzione centrale del sistema del "Governo" stesso. Auguriamoci di poter utilizzare tali strumenti quanto prima così da rendere omogeneo il modello di prevenzione, cura e gestione integrata della malattia diabetica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. The cost of diabetes, American Diabetes Association, www.diabetes.org/, March 6, 2013.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. <http://www.eatlas.idf.org/>.
3. Gruppo di studio Annali AMD. AMD Annals: a model of continuous monitoring and improvement of the quality of diabetes care. *Epidemiol Prev.* 35:18-26, 2011.
4. ISTAT. Annuario statistico italiano. www3.istat.it/dati/catalogo/20101119_00/, 2010.
5. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: the population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22:684-90, 2012.
6. ARNO-Rapporto Diabete, Novembre 2011. https://osservatorioarno.cineca.org/diabete/doc/Rapporto_ARNO_Diabete_2011.pdf
7. www.salute.gov.it/imgs/C_1/primopianoNuovo_363_documento_itemDocumenti.
8. Kane RL. The chronic care paradox. *Aging Soc Policy:* 11:107-14, 2000.
9. Kane RL. Changing the face of long-term care. *J Aging Soc Policy:* 17:1-18, 2005.
10. Nardi R, Scanelli G, Tragnone A, Lolli A, Kalfus P, Baldini A, Ghedini T, Bombarda S, Fiadino L, Di Ciommo S. The assessment of complexity in Internal Medicine patients, the FADOI Medicomplex Study, *Eur. J Int Med:* 18:283-287, 2007.
11. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S, Citarella A, Germinario CA, Lepore V, Menditto E, Nicolosi A, Vitullo F, Nicolucci A; DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis:* Jul. 22: 605-12, 2012.
12. Department of Health. A first class service: Quality in the new NHS. London. HMSO, webarchive.nationalarchives.gov.uk/, 1998.
13. Scally G, Donaldson LJ. The NHS's 50 anniversary. Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ.* 317(7150):61-65, 1998 Jul 4.
14. Fontana F, Ricciardi W. La clinical governance: una prospettiva organizzativa e gestionale. Roma, LUISS University press, 2005.
15. Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, Aggiornamento 2012. Pensiero Scientifico Ed. Roma 2012. www.epicentro.iss.it/igea.
16. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese, 2010 <http://www.mef.gov.it/doc-finanza-pubblica/rgse/>.



Gestione del paziente diabetico in oncologia



M. Schettino, M.G. Nuzzo
marciano.schettino@gmail.com

U.O.C. Medicina Interna, A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Parole chiave: Diabete mellito, Cancro, Terapie oncologiche

Key words: Diabetes, Cancer, Cancer treatment

Il Giornale di AMD, 2014;17:69-77

Riassunto

Il diabete mellito ed il cancro sono patologie molto comuni ed è frequente la loro diagnosi nello stesso individuo. Le due patologie si influenzano reciprocamente: il diabete mellito è un fattore predisponente per alcuni tipi di cancro, ma il cancro e le terapie oncologiche possono provocare o precipitare il diabete. La comorbidità diabetica è un importante fattore prognostico indipendente nei pazienti con cancro ed aumenta significativamente la mortalità a breve ed a lungo termine. Nella gestione del paziente diabetico in oncologia è opportuno mantenere un adeguato controllo glicemico ed uno stato nutrizionale e metabolico ottimale. Bisogna evitare le condizioni che possono favorire uno scompenso glicemico e prevenire e trattare le iperglicemie e le ipoglicemie. Inoltre, bisogna considerare l'influenza della comorbidità sulle possibili complicanze della chemioterapia e del diabete stesso: maggiore tossicità, aumentato rischio di infezioni, scompenso glicemico. Il diabete, inoltre, può inficiare la scelta del trattamento chemioterapico appropriato. Anche la tossicità da radioterapia è aumentata nei diabetici. Pertanto, le complicanze del trattamento oncologico spesso comportano che le terapie pianificate non possano essere portate a termine.

Summary

Diabetes mellitus and cancer are diseases very common and their diagnosis in the same individual is not infrequent. The two diseases undergo a mutual influence: diabetes mellitus is a predisposing factor for certain types of cancer, but cancer and cancer treatments can cause or precipitate diabetes. The comorbid diabetes is an important independent prognostic factor in patients with cancer and mortality increases significantly in the short and long term. In the management of the diabetic patient in oncology is desirable to maintain adequate glycemic control and optimal metabolic and nutritional status, prevent the conditions that can foster glycemic decompensation, preventing and treating hyperglycemia and hypoglycemia. In addition, we must consider the possible complications of chemotherapy: increased toxicity, increased risk of infections, glycemic decompensation, impact on the complications of diabetes, so diabetes can influence the selection of appropriate chemotherapy. Although the toxicity of radiotherapy has increased in diabetics. Therefore, the complications of cancer treatment, imply that the planned therapies can not be completed.

Introduzione

Il diabete mellito e il cancro sono patologie comuni nella popolazione adulta e spesso coesistono nello stesso individuo. L'8-18% delle persone affette da cancro ha il diabete come condizione di comorbidità associata⁽¹⁾. Poiché il 60% dei pazienti neodiagnosticati per cancro ha più di 65 anni e dal momento che la prevalenza del diabete raggiunge il 17% in questa fascia di età, la coesistenza di diabete e cancro è destinata ad aumentare progressivamente con l'innalzamento dell'età della popolazione⁽²⁾.

Nonostante l'associazione tra diabete e cancro non si limiti ad una eventualità casuale, numerose evidenze dimostrano che il diabete può essere considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di numerose neoplasie (Tabelle 1 e 2) e può influenzarne la prognosi⁽³⁾.

Il diabete e il cancro hanno numerosi fattori di rischio in comune: età, obesità, dieta, sedentarietà, abuso di alcool, fumo di sigaretta. Il diabete può influenzare lo sviluppo e la progressione delle neoplasie attraverso diversi meccanismi che spiegherebbero il

Tabella 1. Cancro associato con diabete mellito⁽³⁾.

Diabete Mellito	Neoplasia
Tipo 1	Cervice uterina
	Stomaco
Tipo 2	Seno
	Colon
	Endometrio
	Pancreas
	Fegato
	Vescica
	Linfoma non-Hodgkin
	Linfoma di Hodgkin

Tabella 2. *Rischio di sviluppare diversi tumori in diabetici rispetto ai controlli: risultati della meta-analisi^[3].*

CANCRO Sede	RELATIVE RISK (RR o OR)	REFERENZA
PANCREAS		
Studi di coorte (n = 19)	1.73 (1.59-1.88)	6
Studi caso-controllo (N = 17)	1.94 (1.53-2.46)	
COLON-RETTO		
Studi di coorte (n = 9)	1.29 (1.16-1.43)	9
Studi caso-controllo (N = 6)	1.36 (1.23-1.50)	
FEGATO		
Studi di coorte (n = 7)	2.51 (1.9-3.2)	12
Studi caso-controllo (N = 13)	2.50 (1.8-3.5)	
SENO		
Studi di coorte (n = 15)	1.20 (1.11-1.30)	16
Studi caso-controllo (N = 5)	1.18 (1.05-1.32)	
ENDOMETRIO		
Studi di coorte (n = 3)	1.62 (1.21-2.16)	22
Studi caso-controllo (N = 13)	2.22 (1.80-2.74)	
VESCICA		
Studi di coorte (n = 3)	1.43 (1.18-1.74)	24
Studi caso-controllo (N = 7)	1.37 (1.04-1.80)	
PROSTATA		
Studi di coorte (n = 10)	0.81 (0.71-0.92)	19
Studi caso-controllo (N = 9)	0.89 (0.72-1.11)	
LINFOMA NON-HODGKIN		
Studi di coorte (n = 5)	1.41 (1.07-1.88)	23
Studi caso-controllo (N = 11)	1.12 (0.95-1.31)	

legame biologico tra le due patologie: l'iperglicemia, l'iperinsulinemia, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo con conseguente effetto mitogeno e di interferenza sulla regolazione della crescita cellulare^(4,5). Inoltre, alcuni studi suggeriscono un possibile ruolo dei farmaci antidiabetici: l'insulina esogena aumenterebbe il rischio di cancro; mentre la metformina sarebbe associata ad una riduzione di tale rischio, in quanto contrasta l'insulino-resistenza ed inibisce gli RNA messaggeri di c-myc^(6,7).

Impatto sugli outcomes

Nonostante l'aumento della prevalenza del diabete e del cancro, ci sono limitate informazioni sugli outcomes dei pazienti affetti da entrambe le patologie. La comorbidità diabetica è un importante fattore prognostico indipendente nei pazienti con cancro ed, in generale, aumenta significativamente la mortalità a breve ed a lungo termine (11-47%)⁽⁸⁻¹⁰⁾. Dati recenti hanno dimostrato come il diabete possa influire direttamente su "Disease Free Survival" (DFS) e su "Overall Survival" (OS) di alcuni tipi di tumore (Figure 1 e 2), facendo perdere il vantaggio che si può ottenere con il trattamento chemioterapico adiuvante⁽¹¹⁾. Altri studi invece hanno dimostrato l'impatto della comorbidità sul tipo di trattamento. Un trial randomizzato condotto su pazienti con cancro del colon allo stadio III ha mostrato che la diminuzione del DFS nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (Figura 3a) è uguale all'aumento del DFS dovuto alla terapia con fluorouracile e levamisolo nei pazienti non diabetici (Figura 3b)⁽¹²⁾.

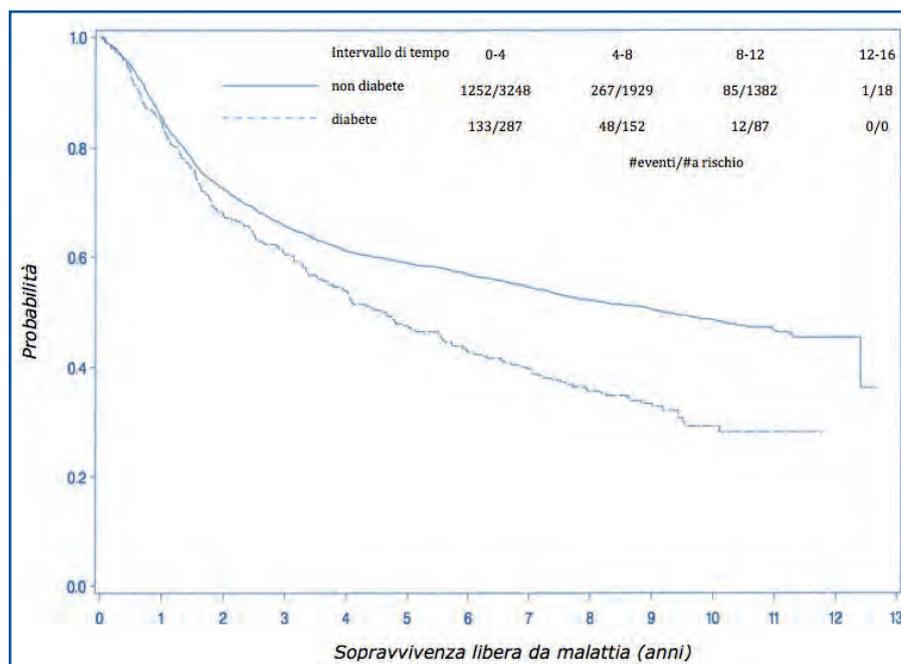


Figura 1. *Impatto del diabete mellito sugli outcomes in pazienti con cancro del colon⁽¹¹⁾.*

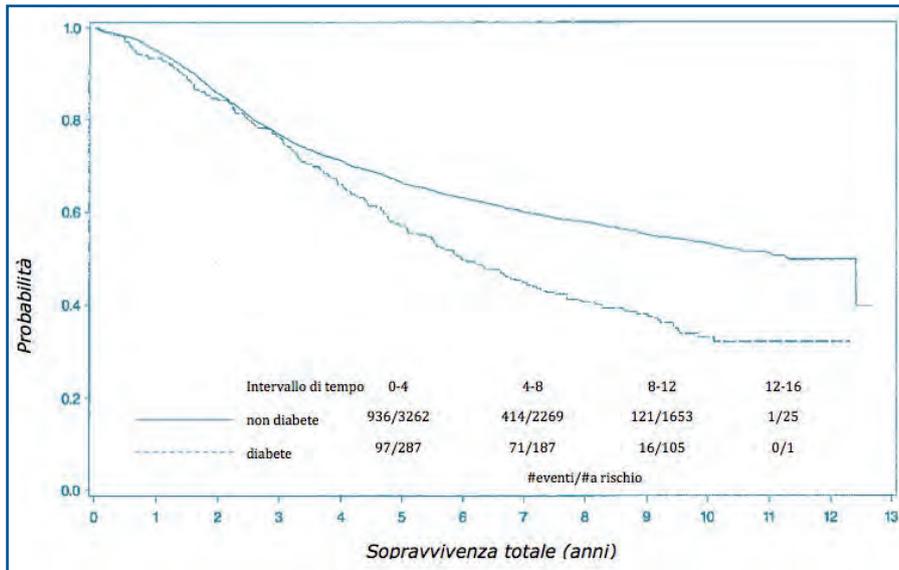


Figura 2. Impatto del diabete mellito sugli outcomes in pazienti con cancro del colon⁽¹¹⁾.

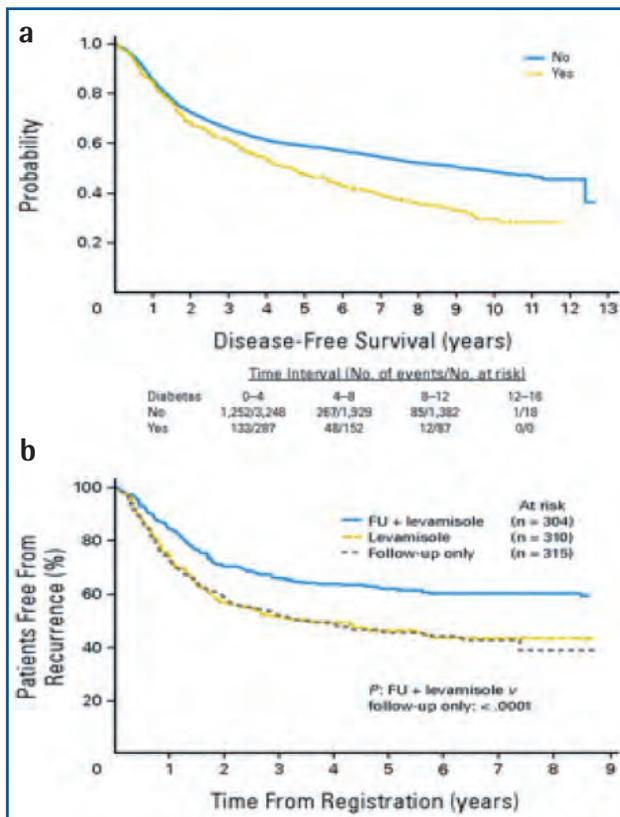


Figura 3. Impatto del diabete mellito e chemioterapia adiuvante su DFS in pazienti con cancro del colon stadio III⁽¹²⁾.

Possibili problematiche della chemioterapia

Decisioni cliniche e strategie terapeutiche condizionate dalla presenza di diabete

Oltre al suo ruolo nella carcinogenesi, il diabete influenzerà le strategie di gestione; i pazienti, infatti,

sono inclini ad avere condizioni di comorbidità (insufficienza renale, cardiomiopatia e neuropatia) che potrebbero compromettere la dose e lo schema di terapia riducendo i tassi di guarigione⁽¹³⁾. Nel diabete, in ultima analisi, l'outcome dei tumori può essere influenzato dall'evitare, nella scelta del trattamento chemioterapico, agenti che hanno dimostrato di fornire la migliore risposta clinica e la migliore sopravvivenza in pazienti oncologici senza altre comorbidità⁽¹⁴⁾; infatti, in analisi multivariate, il diabete era associato ad una minore probabilità di ricevere chemioterapia⁽¹⁵⁾. Quindi la comorbidità può influire sulla scelta del tipo di trattamento, sulla prognosi e sulla qualità delle cure⁽¹⁶⁾ e pare essere un elemento determinante per decidere se trattare o meno l'anziano soprattutto con problemi cognitivi⁽¹²⁾.

Effetti tossici

I pazienti diabetici con cancro hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità da chemioterapia. Uno studio condotto su pazienti con cancro della mammella⁽¹⁵⁾ ha mostrato un rischio più elevato di effetti tossici conseguenti alla chemioterapia nelle donne diabetiche (20,3%) rispetto alle non diabetiche (14,4%) (Tabella 3). Lo stesso studio ha messo in evidenza una riduzione del tempo di sopravvivenza nelle diabetiche che hanno ricevuto chemioterapia (A) rispetto alle diabetiche non trattate; mentre la mortalità nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia (B) non è significativamente differente tra diabetiche e non diabetiche (Figura 4). La coesistenza del diabete favorirebbe anche una più breve durata di remissione completa da malattia (24 mesi nei diabetici vs 52 mesi nei non diabetici), come è emerso da uno studio su pazienti affetti da leucemia linfocitica acuta trattati con chemioterapia⁽¹⁷⁾.

Tabella 3. Distribuzione dei pazienti che sono stati ospedalizzati o che hanno sviluppato chemioterapia tossicità (cancro al seno) per stato diabetico⁽¹⁵⁾.

Motivo del ricovero	PAZIENTI					P
	N° globale	Diabete NO (n = 9.342)		Diabete SI (n = 2.484)		
		N°	%	N°	%	
Qualsiasi causa	3.201	2.390	25,6	811	32,6	<.0001
Tossicità chemioterapia	1.850	1.345	14,4	505	20,3	<.0001
Infezione / febbre	783	561	6,01	222	8,9	<.0001
Neutropenia	833	634	6,8	199	8,01	<.0340
Anemia	858	624	6,7	234	9,4	<.0001

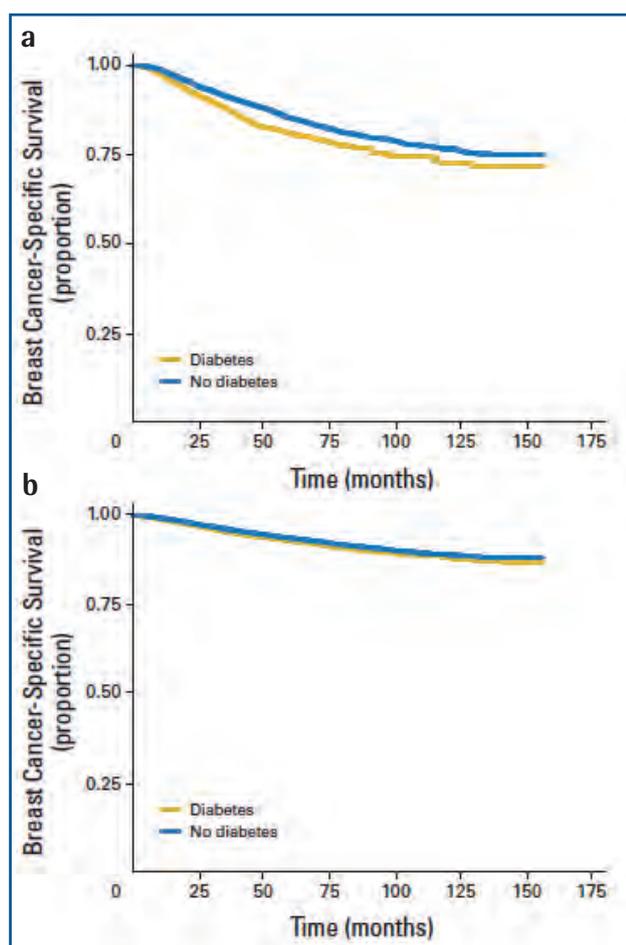


Figura 4. Impatto del diabete mellito sulle complicanze e sugli outcomes della chemioterapia adiuvante (a) vs nessun trattamento (b)⁽¹⁵⁾.

Rischio di infezioni

La presenza di diabete in comorbidità nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia è associata ad una maggiore predisposizione alle infezioni, anche gravi (Tabella 4)⁽¹⁷⁾.

Tabella 4. Tasso di infezione durante la chemioterapia di induzione⁽¹⁷⁾.

	Iperglicemia (n=103)	No Iperglicemia (n=175)	
Qualsiasi infezione	74 (72%)	98 (56%)	0.009
Febbre di origine sconosciuta	44 (43%)	70 (40%)	0.656
Sepsi	17 (17%)	14 (8%)	0.030
Infezione complicata	40 (39%)	44 (25%)	0.016

Impatto sulle complicanze del diabete

Quando si trattano pazienti con cancro che hanno il diabete, bisogna considerare l’impatto della chemioterapia sulle complicanze cardiache, renali o neurologiche della malattia diabetica⁽¹⁴⁾. Diversi farmaci utilizzati nella terapia antitumorale possono favorire la comparsa oppure un aggravamento delle complicanze del diabete: le antracicline hanno effetto cardi tossico, il cisplatino provoca tossicità renale; la vincristina, il paclitaxel ed il cisplatino sono note per la neurotossicità. L’attento monitoraggio glicemico e il controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato un ritardo o un miglioramento delle complicanze renali; così come l’ottimizzazione del controllo glicemico può avere un impatto sulla progressione della neuropatia. È, inoltre, importante ricercare la presenza di una eventuale preesistente neuropatia periferica prima di iniziare un trattamento chemioterapico: disturbi della sensibilità agli arti, alterazioni strutturali e/o lesioni cutanee ai piedi, debolezza muscolare⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Scompenso glicemico

Sia il cancro che le terapie oncologiche possono provocare o precipitare il diabete. Le principali classi di farmaci utilizzati nel trattamento antineoplastico, che possono influenzare il metabolismo dei carboidrati attraverso vari meccanismi, sono: i chemioterapici, la terapia ormonale, i glucocorticoidi⁽²¹⁾. Diversi agenti chemioterapici possono indurre iperglicemia per effetto sulla secrezione o sull’azione dell’insulina (Tabella

Tabella 5. Chemioterapici e scompenso glicemico⁽²¹⁾.

FARMACI	USO CORRENTE	EFFETTI COLLATERALI	MECCANISMO POSSIBILE
Interferon alfa 2	Melanoma metastatico	Iperglicemia	Diminuzione della secrezione insulinica immunomediato
L-asparaginasi	Leucemia acuta	Iperglicemia	Inibizione dell'insulina e della sintesi dei recettori dell'insulina
Octeotride (Sandostatina)	Carcinoide Tumori dell'ipofisi VIPoma	Iperglicemia	Inibizione della secrezione di insulina
Imatinib (Gleevec)	Leucemia mieloide cronica Tumori del connettivo gastrointestinali	miglioramento dell'iperglicemia	Sconosciuto: possibile riduzione dell'insulino-resistenza

5). Gli antiandrogeni (Bicalutamide, Flutamide, Abiraterone), i Gn-rH agonisti (Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Triptorelin), i Gn-rH antagonisti (Ganirelix, Cetrorelix, Abarelix) riducono la massa muscolare a favore della massa grassa con conseguente comparsa di insulino-resistenza⁽²²⁾. I glucocorticoidi hanno effetto iperglicemizzante per l'azione svolta a livello epatico dove stimolano la neoglucogenesi e sui muscoli, dove bloccano l'azione dell'insulina. Essi sono utilizzati in ambito oncologico come terapia adiuvante, per il controllo del vomito, nella terapia del dolore e nelle cure palliative. L'effetto diabetogeno è una delle caratteristiche più importanti correlate alla terapia cortisonica. I principali aspetti del diabete indotto da steroidi possono essere riassunti in 10 punti-chiave (Tabella 6). Nel paziente non diabetico, una modica dose di corticosteroidi è sufficiente per indurre un aumento della glicemia. Tuttavia, con delle riserve insuliniche intatte, l'individuo normale riesce a compensare l'effetto diabetogeno dei corticosteroidi aumentando la secrezione di insulina e le variazioni della glicemia rimangono relativamente modeste. Un approccio ragionevole è isti-

tuire un monitoraggio glicemico per almeno 48 ore in tutti i pazienti che ricevono terapia con glucocorticoidi ad alte dosi ed iniziare l'insulina appena è necessario. Nel paziente già diabetico, i glucocorticoidi provocano un netto ed immediato aggravamento dell'equilibrio glico-metabolico e, quindi, un peggioramento del diabete stesso con la comparsa di picchi iperglicemici post-prandiali che necessitano di aggiustamenti terapeutici. Nei pazienti che sono già in trattamento per iperglicemia, è raccomandata la correzione del dosaggio insulinico^(23,24).

Nel paziente acuto in terapia corticosteroidica con iperglicemia va somministrata la terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus. Questa permette di controllare la glicemia a digiuno e consente di modulare i boli di analogo rapido secondo i picchi iperglicemici che, in caso di terapia steroidea, sono più marcati dopo i pasti. Lo schema basal plus, che prevede l'utilizzo di un analogo lento e una sola somministrazione di analogo rapido in occasione del picco prandiale più elevato (solitamente a pranzo), può essere utile per ridurre il numero di iniezioni giornaliere nei pazienti che a digiuno hanno valori glicemici controllati e nei quali l'iperglicemia nelle ore diurne si limita al periodo prandiale. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio glicemico in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti tali da comportare il rischio di iperglicemia, come la terapia corticosteroidica⁽²⁴⁾. È possibile seguire un algoritmo nella gestione del diabete durante la terapia corticosteroidica (Figura 5)⁽²⁵⁾.

In conclusione, a causa delle complicanze legate alla chemioterapia, nei pazienti diabetici può accadere che le terapie pianificate non vengano portate a termine.

Possibili complicanze della radioterapia

La radioterapia è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete. È stato osservato, infatti, che i pazienti che in età pediatrica vengono sottoposti a radioterapia addominale hanno un rischio due volte

Tabella 6. Caratteristiche salienti del diabete steroideo-indotto⁽³⁶⁾.

Diabete steroideo-indotto
<ul style="list-style-type: none"> • Il diabete indotto da steroidi è di difficile controllo. • L'effetto primario è sulla glicemia post-prandiale. • I valori della glicemia tendono a normalizzarsi di notte. • I livelli di glucosio dovrebbero sempre essere misurati prima e due ore dopo il pasto. • Gli ipoglicemizzanti orali sono inappropriati, inefficaci, e poco maneggevoli. • L'insulina è la migliore terapia. • L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale. • L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente. • I target glicemici sono < 115 mg/dl pre-prandiale e 140-180 post-prandiale. • La sospensione graduale della terapia deve comportare una opportuna modifica graduale del dosaggio, per evitare ipoglicemie.

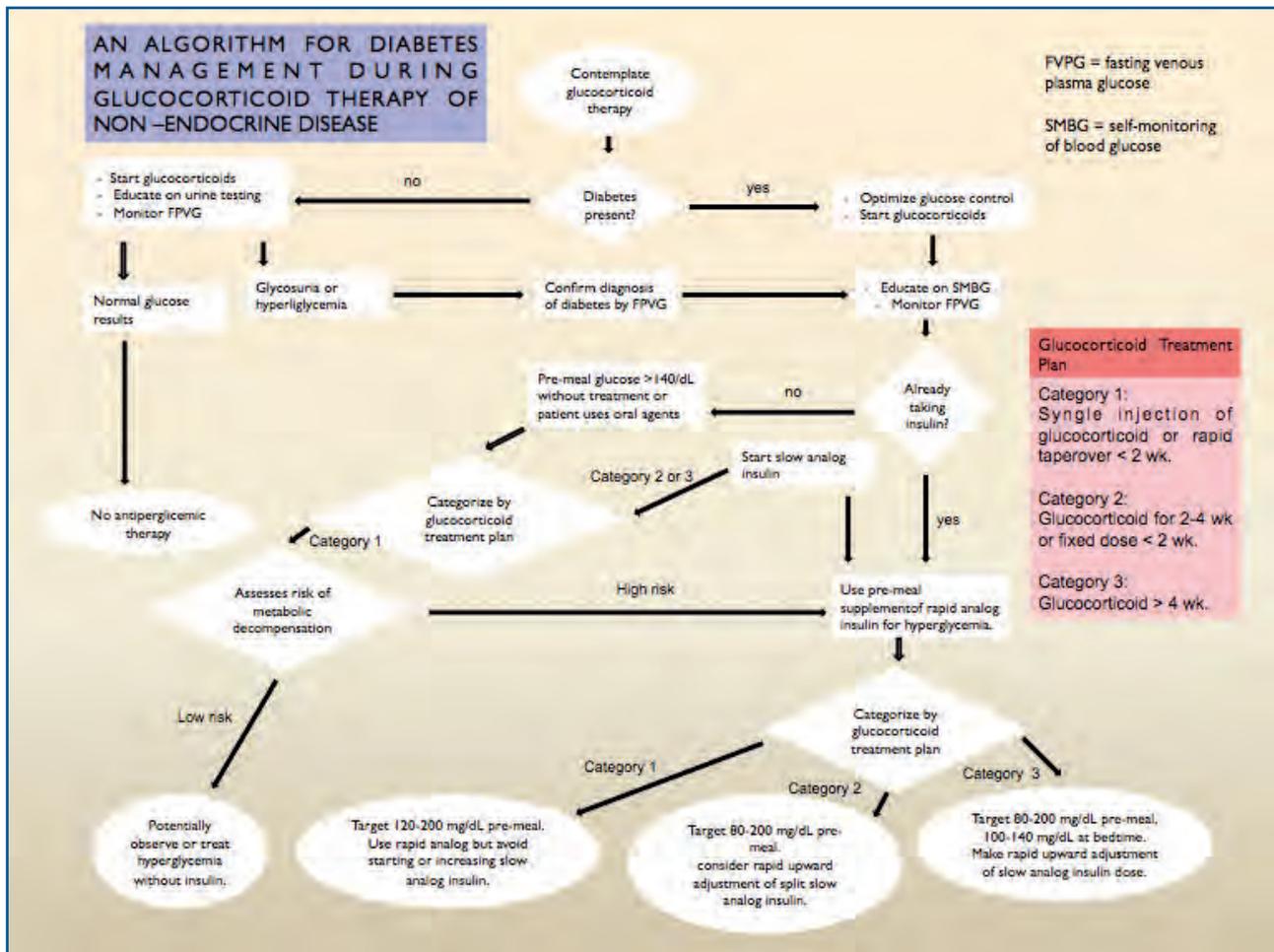


Figura 5. Algoritmo per la gestione dell'iperglicemia in corso di terapia steroidea⁽²⁵⁾.

maggiore di sviluppare il diabete in età adulta. Le radiazioni possono indurre una perdita delle β -cellule, ma probabilmente comportano anche un danno funzionale capace di sviluppare il diabete; infatti, l'irradiazione del pancreas incrementa il rischio di insorgenza sia del diabete insulino-dipendente che del diabete non insulino-dipendente o tipo 2⁽²⁶⁾.

Diverse metanalisi hanno indicato che il diabete mellito incrementa anche la tossicità da radioterapia. Quando un tessuto è irradiato, le cellule endoteliali sono danneggiate, con conseguente riduzione del flusso ematico a causa di trombosi e necrosi capillare; la disfunzione endoteliale è, però, un evento comune anche nel diabete che contribuisce ulteriormente all'ischemia tissutale⁽²⁷⁾. L'iperglicemia, avrebbe infatti un ruolo importante sulla vascolarizzazione dell'organo che riceve radioterapia^(25,26). Per questo motivo, i pazienti diabetici possono andare incontro ad una compromissione della normale riparazione tissutale dopo radioterapia^(5,18). Una maggiore incidenza di tossicità gastrointestinale e genitourinaria è stata riscontrata in pazienti diabetici con cancro della prostata sottoposti a radioterapia^(27,28).

In particolare, il danno indotto dalla radioterapia sulla mucosa gastrointestinale (mucositi) ha effetti sulla funzione secretiva ed assorbente e può interferire con la normale fisiologia gastrointestinale, compromettendo l'assorbimento e la digestione⁽²⁹⁾. La tossicità gastrointestinale può essere acuta e cronica; e può avere conseguenze sul mantenimento di un adeguato stato nutrizionale, può causare alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e può predisporre al rischio di sepsi; condizioni queste, che hanno un impatto negativo sul controllo glicemico⁽³⁰⁾.

Sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche sono un insieme di segni e sintomi associati ad una neoplasia, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo o delle sue metastasi. Esse sono conseguenza di una produzione ormonale aberrante o di secrezione di sostanze con un effetto ormonale da parte del tumore. La rimozione del tumore determina pertanto la regressione dei sintomi. Tali sindromi possono manifestarsi con iperglicemia o con ipo-

Tabella 7. Sindromi paraneoplastiche⁽³¹⁾.

Sindrome	Secrezioni Neoplastiche	Tumori
Iperglicemia	GH-RH ACTH	Carcinoidi Polmonari
	Glucagone IGF-1 VEGF ^a EGF ^b	Polmonari Renali Gastro-Enterici Pancreatici
Ipoglicemia	Insulina IGF-II	Origine mesenchimale Origine epiteliale Neuroendocrini Leucemie

^avascular endothelial growth factor; ^bepidermal growth factor.

glicemia in base al tipo di secrezione tumorale (Tabella 7). Le iperglicemie paraneoplastiche rendono conto di una prevalenza di diabete del 20-45% nei pazienti con neoplasia polmonare⁽³¹⁾. I meccanismi per spiegare la presenza di un diabete, reversibile dopo il trattamento del tumore, sono in rapporto con la secrezione di fattori diabetogeni da parte del tumore. Comunque, un'intolleranza al glucosio è spesso riscontrata nei pazienti con cancro; questa dipende o da una resistenza all'insulina, o da una riduzione della secrezione di insulina pancreatica; l'insulinopenia relativa nei pazienti con cancro contribuisce allo sviluppo di una sindrome cachettica. Il trattamento sintomatico di un diabete mellito di origine paraneoplastica non differisce fondamentalmente dal trattamento di un diabete di tipo 2. In caso di insulinopenia importante, si impone il ricorso all'insulina che contribuirà al miglioramento dello stato generale del paziente, specialmente con una ripresa del peso (grazie all'effetto anabolico dell'insulina)⁽³²⁾.

Per quanto riguarda le ipoglicemie paraneoplastiche, la diagnosi è sospettata in pazienti con sintomi di ipoglicemia, solitamente a digiuno (malessere, irritabilità ed a volte perdita di coscienza). All'esame obiettivo si mette in evidenza un acanthosis nigricans (segno di resistenza all'insulina), un ispessimento acromegaloide della pelle (in caso di ipersecrezione di IGF-II), un rino-fima. I valori di glicemia, di insulina, di proinsulina, di peptide C e beta-idrossibutirrato sono ridotti in ragione dell'ipersecrezione di un ormone ipoglicemizzante, quale l'IGF-II, che possiede un'omologia strutturale con l'IGF-I (intervendo sulla crescita), oppure bigIGF-II (ad azione prolungata). In urgenza, l'ipoglicemia deve essere corretta attraverso la somministrazione continua di glucosio per via parenterale. L'ipoglicemia paraneoplastica può migliorare con la somministrazione di diazossido-idroclorotiazide o di glucagone. Qualche tumore ipersecrente IGF-II e dotato di recettori per la somatostatina, può rispondere alla somministrazione di analoghi della somatostatina. Il trattamento cronico con cortisonici sembra tuttavia il trattamento me-

dico più efficace, in modalità dose-dipendente. L'eresi del tumore determina, come ci si può attendere, la remissione dei sintomi⁽³³⁾. L'infusione di glucagone può essere utilizzata anche per la diagnosi differenziale dell'ipoglicemia (distingue un'iperinsulinemia endogena o effetto insulina-like da un'insufficienza epatica): se in seguito alla somministrazione di 1mg di glucagone e.v. si ha un aumento della glicemia di circa 50 mg/dl, si può desumere che le riserve epatiche di glicogeno sono adeguate. L'infusione di glucagone risulta, pertanto utile per il trattamento di pazienti con ipoglicemia severa che hanno risposto al test di stimolazione⁽³⁴⁾.

Gestione del paziente diabetico in oncologia

Vi sono scarse evidenze su quale sia la migliore gestione possibile del paziente diabetico trattato per concomitante cancro⁽³⁵⁾.

È importante sottolineare che le infezioni, l'inattività, gli stress emotivi, la cachessia, la dieta, la nutrizione parenterale o enterale, il vomito, sono condizioni che possono avere effetto sul controllo glicemico⁽³⁶⁾. Inoltre, è necessario mantenere un adeguato controllo della glicemia per ridurre l'incidenza di infezioni. I pazienti diabetici dovrebbero essere sempre valutati per nausea e vomito, stato di idratazione, capacità di mangiare e bere; inoltre se sono presenti nausea e vomito, bisogna valutare la possibilità di aumentare la frequenza del monitoraggio glicemico, adeguando di conseguenza la terapia diabetologica. Per quanto riguarda i farmaci ipoglicemizzanti, per il controllo della glicemia post-prandiale, bisogna preferire i più maneggevoli: azione rapida e di breve durata, quali, soprattutto, gli analoghi rapidi dell'insulina. Infine, è opportuno che il paziente collaborante e i familiari vengano educati a riconoscere, prevenire e trattare le iperglicemie e le ipoglicemie^(21,35). I target glicemici sono quelli riconosciuti dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 (Tabella 8).

La nutrizione gioca un ruolo centrale nel trattamento del diabete mellito. In generale, l'obiettivo principale del trattamento nutrizionale in pazienti diabetici con patologia tumorale è mantenere un ottimale equilibrio metabolico ed un peso corporeo appropriato, in quanto una condizione di cachessia comporta una perdita di

Tabella 8. Standard italiani SID-AMD 2009-2010⁽²³⁾.

	Target glicemici
Paziente critico	≥140 e 180 mg/dl
Paziente non critico (acuto)	90-130 mg/dla digiuno 140 mg/dl pre-prandiale 180 mg/dl post-prandiale
Per ogni paziente dovrebbe essere stabilito un piano di trattamento dell'ipoglicemia	

massa muscolare rendendo difficile il consumo di glucosio⁽²¹⁾. Sostenere una nutrizione adeguata e provvedere le calorie appropriate ai pazienti in chemioterapia richiede un attento controllo del compenso glicemico.

I pazienti oncologici spesso non possono o non riescono ad assumere una sufficiente alimentazione per os, per cui hanno bisogno di nutrizione artificiale. La nutrizione artificiale (NA), sia parenterale totale (NPT) che enterale (NET) deve essere somministrata preferibilmente in continuo nell'arco delle 24 ore ed iniziata quando la glicemia a digiuno è <250 mg/dl (per valori glicemici >250 mg/dl bisogna iniziare l'infusione venosa continua di insulina per riportare i valori glicemici sotto controllo)⁽²²⁾.

Quando la somministrazione enterale viene fatta in continuo con pompa, sospendendo nelle ore notturne, si può utilizzare insulina NPH s.c. prima della somministrazione; in aggiunta può essere necessaria insulina lenta per la glicemia basale il cui dosaggio va tarato sul controllo della glicemia nelle ore in cui il paziente non assume alimenti e non è sotto l'effetto dell'insulina NPH. Se l'alimentazione enterale viene somministrata tre o quattro volte al giorno, può essere usata l'insulina rapida s.c. prima di ogni somministrazione in aggiunta all'insulina basale. In nutrizione parenterale, l'insulina rapida può essere somministrata, nella misura di 1 Unità per 10 grammi di glucosio (0,5-2 U/g di glucosio); se questo non è sufficiente a controllare la glicemia, possono essere necessarie dosi supplementari di insulina rapida s.c. o e.v. Se il diabete è di difficile controllo e si rendono necessarie elevate dosi di insulina, l'apporto calorico-nutrizionale deve essere rivalutato. Oltre un certo limite l'eccesso di calorie non può essere compensato da dosi extra di insulina; questo limite è raggiunto spesso velocemente in persone con insulino-resistenza, specialmente in regime nutrizionale non fisiologico⁽²¹⁾. L'iperglicemia è una complicanza frequente della nutrizione artificiale. In tal caso è indicata l'infusione continua di insulina; per condizioni relativamente meno critiche, si può ricorrere alla somministrazione di una o due dosi/die di analogo lento, con aggiustamenti delle dosi in base ai valori glicemici del mattino e della sera. È consigliato mantenere la nutrizione artificiale in infusione continua nell'arco delle 24 ore per evitare ipoglicemie ed eseguire un controllo glicemico ogni 4-6 ore. L'obiettivo glicemico raccomandato è di 140-180 mg/dl⁽²²⁾.

Anche l'ipoglicemia è una complicanza da considerare nella gestione del paziente diabetico in oncologia; è quindi, necessario evitare gli eventi scatenanti: l'improvvisa riduzione o interruzione del dosaggio di corticosteroidi, la riduzione dell'introduzione orale di cibo, il vomito, i tempi inappropriati di somministrazione dell'insulina rapida ai pasti, l'interruzione della nutrizione parenterale o enterale, l'esecuzione di esami diagnostici dopo somministrazione di insulina, l'anestesia generale o la sedazione, l'incapacità del paziente ad autoriconoscere i sintomi dell'ipoglicemia⁽²³⁾.

Nel paziente diabetico in fase terminale, la terapia diabetologica dovrebbe essere proseguita nelle cure palliative, poiché i segni e i sintomi dell'iperglicemia non controllata diminuiscono la qualità della vita: una glicemia < 200 mg/dl può essere un obiettivo realistico e riduce il rischio di poliuria, polidipsia, alterazioni elettrolitiche, disidratazione⁽³⁵⁾.

Quando l'aspettativa di vita è di settimane o mesi, i valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso tra 180-360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato in caso di iperglicemia sintomatica. Le restrizioni dietetiche vanno evitate e la frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile. Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfaniluree a breve durata d'azione o glinidi ed evitando la metformina. Nel diabete tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi.

Quando la prognosi è di pochi giorni, se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è > 360 mg/dl. Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante ed il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta⁽²³⁾. Il monitoraggio della glicemia dovrebbe essere eseguito solo se il paziente è cosciente e il controllo dei sintomi lo richiede⁽²¹⁾.

Conclusioni

La gestione del diabete in ambito oncologico è complessa e rappresenta una sfida per i clinici.

Numerosi trials randomizzati hanno valutato se il controllo ottimale del diabete influenza gli outcomes oncologici; è probabile che la scelta di trattamento ed i target terapeutici del diabete dipendono molto dal tipo, sede e stadio del tumore, con una personalizzazione dell'approccio terapeutico quando l'aspettativa di vita è molto breve. Gli obiettivi della terapia del diabete sono divenuti nel tempo molto rigidi per le evidenze che uno stretto controllo glicemico comporta un beneficio nel prevenire le complicanze croniche del diabete. Al contrario, in presenza di malattie gravi, come il cancro, sottoposto a trattamenti attivi, i benefici di uno stretto controllo glicemico non sono chiari. Dai dati estrapolati si può sostenere che il controllo glicemico dovrebbe avere come obiettivi valori glicemici possibilmente più prossimi alla normalità, senza provocare un aumento delle ipoglicemie o aggiungere ulteriore stress al paziente.

Una educazione del paziente, dei familiari e di chi assiste il malato, alla gestione del diabete, agevola i controlli ed i trattamenti periodici del tumore, riduce i rischi di infezione, i ritardi di guarigione, le visite mediche e le ospedalizzazioni⁽²¹⁾.

Ulteriori ricerche relative alla relazione tra diabete e cancro, controllo glicemico ed outcomes del cancro necessitano di essere condotte.

Linee guida per la gestione del paziente diabetico in oncologia necessitano di essere sviluppate, con l'obiettivo di assicurare ai pazienti di raggiungere i migliori outcomes possibili del diabete e del cancro⁽³⁷⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res* 105:53–57; 2002.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivorship—United States, 1971–2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:526–529; 2004.
3. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 47:87–95; 2010.
4. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*; 8: 915–928; 2008.
5. Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun Signal*; 7: 14; 2009.
6. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*;33:322-326; 2010.
7. Blandino G, Valerio M, Cioce M, et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. *Nature Communications*3, Article number: 865. 2012.
8. Verlatto G et al. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 26: 1047–1051; 2003.
9. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300:2754–2764; 2008.
10. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159(12):1160-1167, 2004.
11. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes in Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol*, Vol 21, No 3: 433-440; 2003.
12. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*;25:1824-1833; 2007.
13. Attili V, Bapsy P, Dadhich H, Batra U, Lokanatha D, Babu K. Impact of diabetes on cancer chemotherapy outcome: a retrospective analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries*; 27:122-128; 2007.
14. Richardson L, Pollack L. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, 2(1):48-53, 2005.
15. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*; 27:2170-2176; 2009.
16. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 291:2441-2447; 2004.
17. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relationship between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100:1179–85; 2004.
18. The Diabetes Control and Complications Trial group. *N Engl J Med* 329(14):977-986, 1993.
19. Unger J. Diabetic neuropathy: Early clues, effective management. *Consultant* 44(12):1549-1556, 2004.
20. Armstrong T, et Clinical Manual for the Oncology Advanced Practice Nurse 2nd ed, 909-918, Oncology Nursing Society, 2007.
21. Pankaj Shah, MD et al. Diabetes and the cancer patients. *Medical care of cancer patients*.2009.209-215; 2009.
22. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 16: 1103-1123; 2009.
23. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD-SID. www.aemmedi.it.
24. Triologue. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso: Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID). *Italian Journal of Medicine* 06/2012; 6(2):123–132. 2012.
25. Braithwaite S, Barr WG, et al. An Algorithm for Diabetes Management During Glucocorticoid Therapy of Nonendocrine Disease *Contemporary Endocrinology* 13:191-207; 1999.
26. Oeffinger KC, Sklar CA. Abdominal radiation and diabetes: one more piece in the puzzle. *Lancet Oncology* Vol.3: 961-962, 2012.
27. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 4: 529-536; 2003.
28. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*.33:1624-1633; 2005.
29. Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 37: 1046–1056; 2013.
30. Hogan NM et al. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: medical and surgical management strategies. *Current Problems in Surgery* 50: 395–407; 2013.
31. Valdes-Socin H, Niaourou B, Vandeva S, et al. Syndromes paranéoplasiquesendocriniens: diagnostic et prise en Charge. *Rev Med Suisse*; 5: 1668-74; 2009.
32. Reeve JG, Morgan J, Clark PM, et al. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding proteins in growth hormone dysregulation and abnormal glucose tolerance in small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*; 31:1455-60; 1995.
33. De Groot J WB, Rikhof B, Van Doorn J, et al. Nonislet tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two cases. *Endocrine-Related Cancer*. 14:979-93; 2007.
34. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumourhypoglycaemia. *Cancer*. 82:1585-92; 1998.
35. Psarakis MH. Clinical Challenges in Caring for Patients With Diabetes and Cancer. *Diabetes Spectrum* vol 19, n.3; 2006.
36. Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to Manage Steroid Diabetes in the Patient With Cancer. *Supportive Oncology* 2006; 4(9): 479-83.
37. Soltow-Hershey D, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived Impact of Cancer Treatment on Diabetes Self-Management. *The Diabetes Educator*. 38: 779 Vol. 38, 2012.

La metformina *slow release* (SR): una nuova formulazione per migliorare i problemi di tollerabilità e di aderenza della metformina tradizionale



C.B. Giorda

giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it

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

Parole chiave: Diabete mellito tipo 2, Metformina, Formulazione *slow release*, Metformina a lento rilascio, Tollerabilità, Aderenza

Key words: Type 2 diabetes, Metformin, *Slow release formulation*, *Extended release metformin (XR)*, Tolerability, Adherence

Il Giornale di AMD, 2014;17:78-83

Riassunto

La metformina si è distinta sin dagli anni cinquanta come agente ipoglicemizzante particolarmente adatto al paziente diabetico di tipo 2, sovrappeso e insulinoresistente, perché non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia né determina aumento di peso. Sulla base dei risultati dello studio UKPDS 80, le linee guida internazionali raccomandano metformina come composto di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2, anche in terapia combinata. L'effetto antiperiplicemico dose-correlato della metformina si basa essenzialmente sull'inibizione della produzione epatica di glucosio e sulla stimolazione della captazione periferica dello stesso. Già efficace al dosaggio di 500 mg/die, i massimi effetti farmacologici si riscontrano con dosaggi di 2000 mg/die. Farmaco sicuro e maneggevole, la metformina convenzionale in fase iniziale di terapia è stata associata nel 30-40% delle casi-istiche a intolleranza gastroenterica. Grazie a un nuovo sistema di rilascio controllato con un approccio a due fasi, il *GelShield Diffusion System*, è oggi disponibile una nuova formulazione a lento rilascio (*slow release, SR*): sulla base di studi di farmacocinetica è stato dimostrato che, a parità di dose giornaliera, rispetto alla metformina a rilascio immediato, la nuova formulazione SR garantisce una migliore tollerabilità gastrointestinale e permette di assumere il farmaco una sola volta al giorno, con il conseguente vantaggio di una migliore aderenza del paziente al trattamento.

Summary

Since the 1950s, metformin has been recognized as a hypoglycemic agent that is particularly suitable for overweight and insulin resistant patients with type 2 diabetes, because it does not stimulate insulin secretion or cause weight gain, and does not induce hypoglycemia when used as monotherapy. Based on results from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 80, international guidelines recommend metformin as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, including in combination therapy. The dose-dependent antihyperglycemic effect of metformin results from inhibition of hepatic glucose production and stimulation of peripheral glucose uptake. Metformin is effective starting at a dosage of 500 mg/day, with the maximum pharmacological effects seen at 2000 mg/

day. Although safe and manageable, 30-40% of patients experience gastrointestinal intolerance during the initial phase of therapy with the conventional formulation. Currently, a *slow-release (SR)* formulation is available that incorporates a novel two-stage controlled release system, the *GelShield Diffusion System*. Pharmacokinetic studies reveal that this SR formulation is associated with better gastrointestinal tolerability compared to immediate-release metformin at the same daily dosage, and allows once-daily dosing that improves adherence to treatment.

La metformina, oltre 60 anni di successi

Le proprietà antidiabetiche delle guanidi derivate dalla *Galega officinalis* sono note da secoli, addirittura dal Medioevo. Tuttavia, soltanto negli anni cinquanta, pur con molte incertezze riguardo al meccanismo d'azione, è iniziata la progressiva e vincente affermazione della metformina come farmaco. La metformina non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia e non induce aumento di peso, caratteristiche che la rendono adatta al tipico paziente diabetico di tipo 2, sovrappeso e insulinoresistente^(1,2). Diffusasi gradatamente in Europa, dopo anni di ingiustificate diffidenze, a partire dagli anni Novanta si è progressivamente affermata anche negli Stati Uniti. Il momento chiave della sua affermazione è stata, nel 1998, la presentazione dei risultati dello studio UKPDS in cui è emersa la sua superiorità rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali nel prevenire le complicanze cardiovascolari. Il culmine della sua storia di farmaco, che ha coinciso con la sua incoronazione come composto di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2), è stato nel settembre 2008, con la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine* dei sorprendenti dati dell'osservazione venticinquennale dell'UKPDS 80⁽³⁾, ovvero del fenomeno della *legacy*. Anche dopo la fine del *trial*, quando ambedue i bracci di trattamento, intensivo e convenzionale, ricevono la stessa tipologia di terapia e

le HbA1c si equiparano nei due gruppi, i soggetti che sin dall'inizio hanno ricevuto la maggiore intensità di cura, soprattutto con metformina, continuano nel tempo a presentare minori complicanze.

Meccanismo d'azione, evidenze di efficacia e Linee Guida

I meccanismi proposti per spiegare l'effetto antiperglicemico della metformina sono essenzialmente l'inibizione della produzione epatica di glucosio, che pare essere quantitativamente il più importante, e la stimolazione della captazione periferica (muscolare) del glucosio. Per ciò che riguarda la diminuita gluconeogenesi epatica, a livello molecolare si supponeva che la metformina attivasse direttamente la protein-chinasi AMP dipendente, AMPK, alterando i substrati del complesso I della catena respiratoria mitocondriale (Figura 1)⁽⁴⁾. Recentissimamente è stato proposto che essa agisca sopprimendo l'azione molecolare intracellulare del glucagone, ormone peptidico secreto dalle cellule alfa del pancreas, che avvia l'output epatico di glucosio⁽⁵⁾. Di certo sappiamo che la metformina induce un aumento del GLP-1, ormone chiave dell'omeostasi glicidica il cui aumento può giustificare in parte l'effetto neutro sul peso del farmaco.

L'effetto antiperglicemico della metformina è dose-correlato^(6,7): l'efficacia è già evidente al dosaggio di 500 mg/die e può essere sfruttata in quei pazienti con iperglicemia lieve, con possibilità di aumento fino a 2500 mg giornalieri in presenza di iperglicemia più severa. La massima efficacia farmacologica in genere si ottiene per dosaggi di 2000 mg/die. La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti diabetici in trattamento con metformina, variabile tra 0,8 e 1 punti percentuali, è simile a quella riscontrabile durante trattamento con altri ipoglicemizzanti orali efficaci. Il decremento della glicemia è tanto più marcato quanto più elevati sono i livelli glicemici di partenza. La metformina è più indicata per il trattamento dei pazienti diabetici obesi e iperinsuli-

nemici, nonostante la potenza dell'effetto antiperglicemico si mantenga anche nei pazienti non obesi. Ormai tutte le linee guida internazionali e gli standard di cura italiani propongono la metformina come primo farmaco nella cura del diabete di tipo 2, secondo alcuni sin dall'esordio⁽⁸⁾.

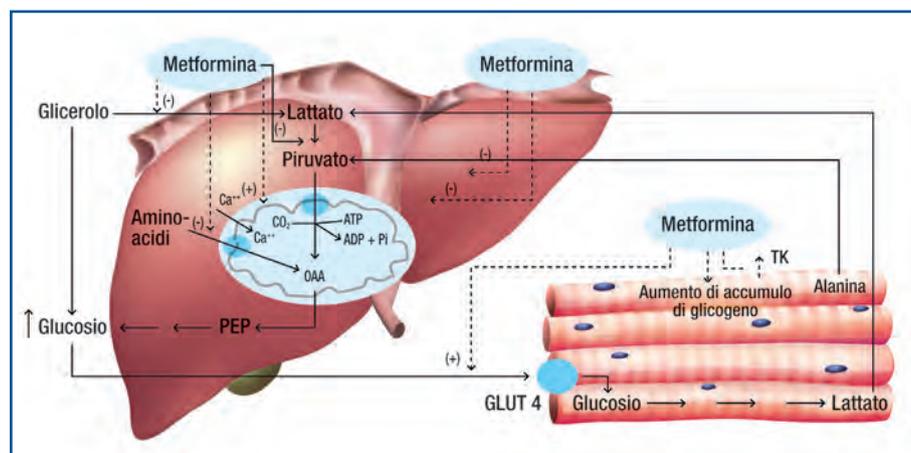
La metformina ricopre anche un ruolo chiave nella terapia combinata del diabete di tipo 2^(9,10).

Studi epidemiologici e di intervento hanno consolidato il concetto che il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva, in cui il controllo glicemico si deteriora nel tempo. Questo comporta la necessità di aggiungere, anche più volte nel corso della malattia, una nuova molecola nel trattamento ipoglicemizzante, in particolare modo nel paziente in sovrappeso in cui gli insuccessi terapeutici sono frequenti. Le sulfoniluree sono la classe più frequentemente associata alla metformina ma anche i glitazoni, in virtù della loro azione complementare, trovano un valido razionale in questo senso. Recentemente le incretine sono state proposte come *add-on* alla metformina e tutti i dati in letteratura sono favorevoli a questa combinazione⁽⁸⁾. La metformina, infine, è riportata da tutte le linee guida come fondamentale in associazione all'insulina per la sua azione *insulin-sparing* e per il basso rischio di ipoglicemia^(9,10).

Limiti all'utilizzo della metformina

La metformina è un farmaco sicuro e maneggevole ma presenta come maggiore limitazione all'uso l'incidenza di fenomeni gastroenterici all'avvio della terapia. Nel 30-40% delle casistiche nausea, inappetenza, pirosi, vomito e diarrea possono seguire l'assunzione della terapia^(1,11). Per ovviare al fenomeno sono comunemente consigliate dai medici di famiglia e dai team diabetologici una graduale titolazione della dose nelle prime 2 settimane di trattamento e l'assunzione a fine pasto. Grazie a queste misure, molti casi di intolleranza gastroenterica regrediscono, ma in una percentuale intorno al 10% dei pazienti la te-

Figura 1. Meccanismi di azione della metformina. La metformina interferisce con la catena respiratoria mitocondriale negli epatociti riducendo la gluconeogenesi e stimola l'assunzione di glucosio insulino-mediato nei tessuti periferici, quali il muscolo scheletrico e gli adipociti. ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; Ca⁺⁺: livelli intracellulari di calcio; CO₂: anidride carbonica; GLUT 4: trasportatore del glucosio di tipo 4; OAA: ossaloacetato; PEP: fosfoenolpiruvato; PI: fosfato inorganico; TK: tirosina chinasi. Mod. da Kirpichnikov⁽⁴⁾, con permesso.



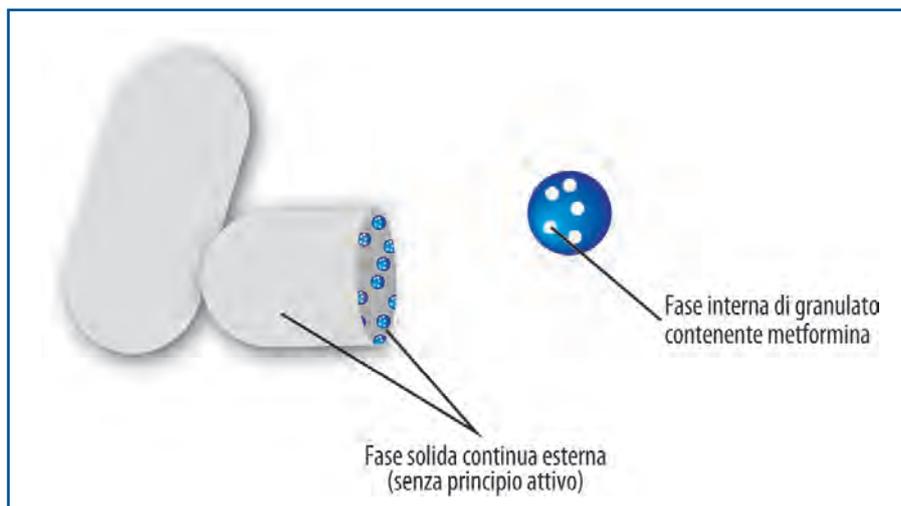


Figura 2. Diagramma della fabbricazione della compressa di metformina slow release. La compressa consiste di fini particelle create da un polimero a lento rilascio intimamente associato a metformina idrocloride (fase interna di particolato solido). Questa combinazione polimero-farmaco è inserita in una matrice continua di un secondo polimero idrofilico a lento rilascio (fase solida continua esterna). Mod. da Timmins⁽¹²⁾, con permesso.

rapia non può essere continuata per la persistenza di questi effetti e quindi un'intolleranza al farmaco insuperabile. Nonostante l'elevata incidenza di queste condizioni, il meccanismo patogenico non è ancora del tutto chiarito, anche se sembra in parte associato all'aumentata produzione di serotonina intestinale e al rilascio di enterormoni vasoattivi e, forse, a un malsorbimento dei sali biliari. Una miglior comprensione del meccanismo patogenico potrebbe essere importante nella messa a punto di analoghi con minor effetti collaterali.

Le caratteristiche farmacocinetiche della metformina classica non favoriscono il rilascio lento e controllato auspicabile per una formulazione da assumere una volta al giorno. L'assorbimento nel tratto gastrointestinale risulta essere limitato dalla permeabilità, con un assorbimento che si verifica quasi esclusivamente nel tratto superiore, mentre nel tratto inferiore la permeabilità scarsa lo riduce. La biodisponibilità assoluta di una dose di 500 mg di metformina a rilascio immediato (IR) è del 50-60% e diminuisce con l'aumentare della dose, suggerendo una qualche forma di assorbimento saturabile o un assorbimento limitato da fattori di permeabilità/transito circoscritti nel tempo. Il cibo determina una riduzione della biodisponibilità di metformina⁽¹²⁾. Inoltre, la metformina è altamente solubile in acqua, e questo provoca solitamente la rapida dissoluzione della forma farmaceutica.

Che cosa è la metformina *slow release*?

Una nuova formulazione *slow release* (SR), ovvero a lento rilascio, della metformina è disponibile da alcuni anni negli USA, e dal 2013 anche in Italia^(13,14). Rispetto alla formulazione convenzionale a rilascio immediato, quella SR offre alcuni vantaggi, primo tra tutti la possibilità di assumere il farmaco una sola volta al giorno - che già di per sé è un vantaggio - ma anche una mi-

gliore tollerabilità a livello gastrointestinale a parità di efficacia.

Grazie a un nuovo sistema di rilascio controllato, il GelShield Diffusion System (Figura 2)⁽¹²⁾, è stato possibile risolvere il difficile problema chimico-farmaceutico del rilascio controllato e rallentato della metformina. Il sistema di rilascio controllato si avvale di un approccio eterogeneo a due fasi, costituito da una fase solida particolata interna e una solida continua esterna. Per quanto riguarda la compressa di metformina SR, la fase interna di particolato solido contiene granuli singoli di polimero SR associati alla metformina. La fase solida continua all'esterno consiste di un polimero SR differente, che non contiene il farmaco. In seguito alla somministrazione, i polimeri della fase solida esterna si idratano e provocano la trasformazione della compressa in una massa simile a un gel. La sua dimensione iniziale e la trasformazione in gel che non si disgrega possono aiutare temporaneamente a prevenire il transito della compressa attraverso il piloro (quando la somministrazione avvenga in concomitanza all'assunzione di cibo), prolungando così, in modo efficace, il tempo di residenza intragastrica. Al momento del rilascio dalla fase particolata solida interna, la metformina diffonde attraverso la fase esterna e viene rilasciata per l'assorbimento. La velocità di rilascio della metformina SR è significativamente inferiore rispetto a quella della metformina tradizionale, come indicato da prove *in vitro* dove la metformina di uso corrente rilascia il 90% del farmaco entro 30 minuti rispetto al 90% rilasciato in circa 10 ore, in modo relativamente indipendente dal pH, di metformina SR. Queste caratteristiche indicano un buon controllo del rilascio del principio attivo da parte della metformina SR con bassa probabilità di *dose dumping*. Quando somministrato con il pasto serale, lo *slow release* lavora in concerto con la normale fisiologia dello svuotamento gastrointestinale

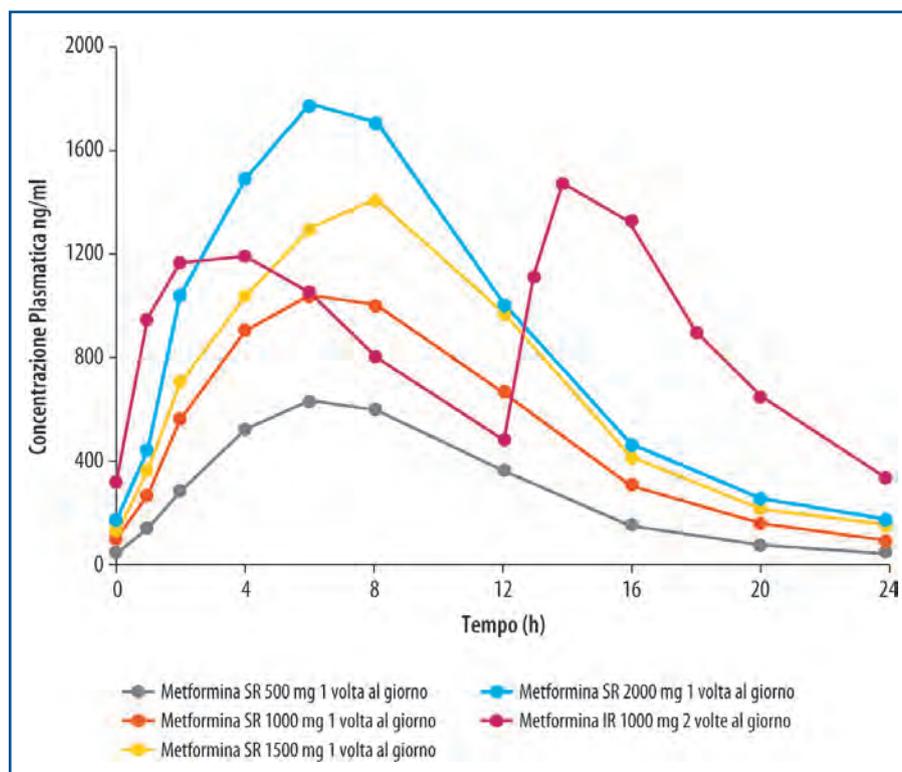


Figura 3. Profili di concentrazione plasmatica media di metformina allo stato stazionario dopo somministrazione di metformina slow release 500 mg, 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg una volta al giorno, oppure con metformina a rilascio immediato 1000 mg due volte al giorno. SR: slow release - lento rilascio; IR: rilascio immediato. Mod. da Timmins⁽¹²⁾, con permesso.

notturmo, notoriamente rallentato, e, dopo l'ingestione del pasto, dà luogo a un assorbimento prolungato della metformina, permettendo, quindi, il dosaggio una volta al giorno. Nei suoi tempi artificialmente prolungati, il dissolvimento della massa polimerica idratata unitamente alla sua flessibilità ne consentono il passaggio attraverso il piloro. Il farmaco viene disintegrato dalla normale peristalsi nel tratto gastrointestinale. I componenti biologicamente inerti della metformina SR a volte possono rimanere intatti durante il transito gastrointestinale e vengono eliminati con le feci come una massa idratata morbida. Non è stato facile arrivare alla formulazione a lento rilascio desiderata, perché le compresse inizialmente risultavano troppo grosse per essere ingerite. La nuova formulazione SR risolve il problema grazie a compresse di dimensioni adeguate, nel complesso ben ingeribili.

In studi preliminari di farmacocinetica a singola dose, di confronto tra formulazioni di metformina a rilascio lento e immediato, è stato ipotizzato che, a parità di dose (1000 mg), la metformina SR producesse una AUC e una percentuale di recupero urinario simile a quella di metformina IR. Sulla base di questi risultati favorevoli, è stato condotto uno studio mirato⁽¹²⁾ per valutare le proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario di dosi multiple di compresse di metformina SR somministrate a volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche di metformina rilevate in seguito alla somministrazione di metformina SR una volta al giorno sono

state confrontate con quelle ottenute in seguito a somministrazione della stessa dose di metformina a rilascio immediato suddivisa in due assunzioni giornaliere (Figura 3)⁽¹²⁾.

La compressa di metformina SR, con il suo lento rilascio si è rilevata ben tollerata a dosi singole fino a un dosaggio di 2000 mg una volta al giorno per 7 giorni, senza alcun accumulo di farmaco. Le variabilità intrasoggetto per C_{max} e AUC di metformina sono risultate simili, per metformina SR, a quelle osservate nella formulazione classica. L'estensione di assorbimento per metformina SR 2000 mg una volta al giorno era comparabile allo stesso dosaggio giornaliero complessivo di metformina IR 1000 mg somministrata due volte al giorno⁽¹²⁾.

Come metformina SR potrebbe migliorare la compliance per ridotti effetti gastroenterici

La tollerabilità generale della forma *slow release* è risultata sovrapponibile a quella della metformina tradizionale. Tuttavia, la nuova formulazione SR determina una sensibile attenuazione degli effetti indesiderati gastroenterici^(1,11).

In più studi, i pazienti passati dalla formulazione a rilascio immediato a quella a lento rilascio, inclusi quelli che hanno cambiato farmaco per problemi di intolleranza gastrointestinale, hanno dimostrato di tollerare meglio la seconda formulazione (Figura 4)^(15,16).

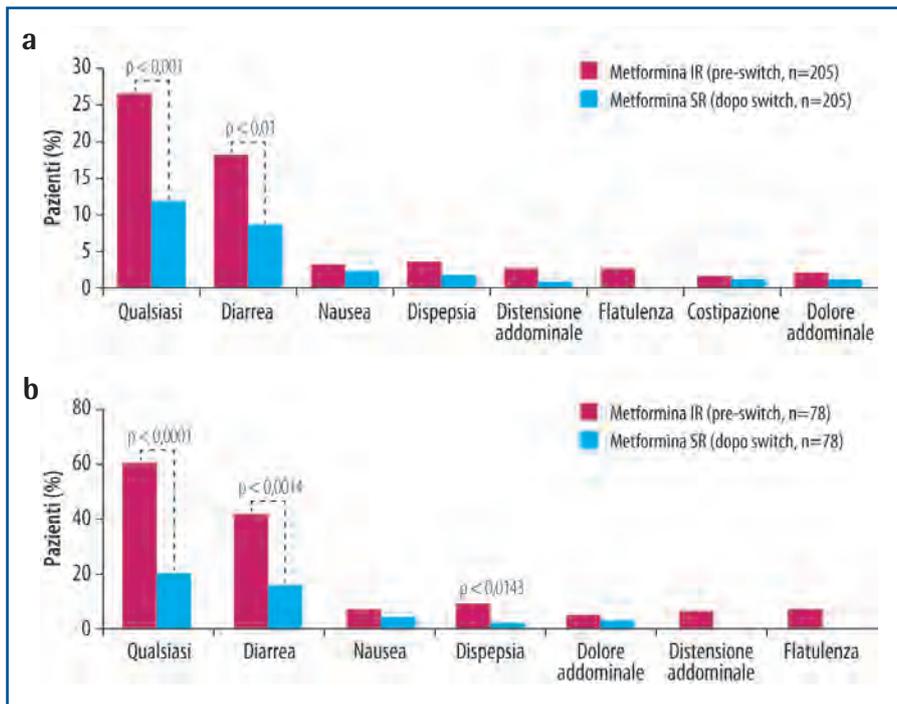


Figura 4. Eventi avversi gastrointestinali prima e dopo il passaggio da metformina a rilascio immediato (IR) a metformina slow release (SR) in (a) una coorte retrospettiva di 205 pazienti con diabete melito di tipo 2 e (b) in un sottogruppo di 78 pazienti che avevano cambiato terapia con l'obiettivo di migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Mod. da Davidson e Blonde^(15,16), con permesso.

La metformina *slow release* risulta quindi particolarmente indicata nei pazienti intolleranti alla metformina tradizionale, oltre che in quelli che devono assumere anche altri farmaci per il controllo della glicemia o per la prevenzione cardiovascolare, condizione tipica del diabete di tipo 2.

Attualmente la versione SR è stata classificata dall'AIFA in fascia C.

Come metformina SR potrebbe migliorare l'aderenza per riduzione delle compresse nel quadro delle politerapie nel diabete di tipo 2

Un fattore simile e collegato, e per certi versi complementare, all'inerzia terapeutica del medico è la scarsa aderenza ai trattamenti che si osserva nelle malattie croniche. Per aderenza del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitigli dal team diabetologico o dal medico di medicina generale. Anche se molto simile, il termine differisce leggermente da *compliance* che invece riguarda l'accettazione più globale della malattia. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date. L'aderenza del paziente a quanto prescritto gli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del trattamento, soprattutto quando tale trattamento è di lunga durata e articolato come nelle patologie croniche. Nel caso del diabete, una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona

percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con iporali.

Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera retrospettiva, l'aderenza al trattamento orale è compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa varia dal 67 all'85%; in media circa ¾ della popolazione con DMT2 assume correttamente gli ipoglicemizzanti orali. Una conferma di questi dati l'abbiamo per l'appunto nelle analisi degli Annali AMD⁽¹⁷⁾ da cui si evince che negli ultimi anni, pur rilevandosi un sensibile aumento dei pazienti a target, residua una percentuale superiore al 50% di pazienti non controllati per l'HbA1c e superiore al 60% di pazienti non controllati per la pressione arteriosa e per i lipidi.

A parità di farmaci, l'aderenza alla terapia determina il successo o l'insuccesso del raggiungimento dei livelli target di HbA1c. Numerosi studi dimostrano che ogni anno il 5-6% dei pazienti in trattamento abbandona la terapia. Non ci sono dubbi sul fatto che l'elevato numero di farmaci comporti un disagio al paziente poiché, oltre ai farmaci per l'iperglicemia, una fetta molto ampia di pazienti assume altre terapie come farmaci cardiovascolari, statine, antinfiammatori e altro.

Rimane il problema di come migliorare l'aderenza nel DMT2. Sicuramente lo strumento migliore in tal senso è attivare il coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità

della malattia, e di conseguenza del suo trattamento, unita alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresenta lo strumento migliore per motivare il paziente. In questo senso la minor incidenza di effetti collaterali determinata dalla metformina SR può avere un ruolo importante. Inoltre un metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo quando possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a prodotti combinati e/o a lento rilascio. Una review della *Cochrane Collaboration*⁽¹⁸⁾ ha confermato che gli interventi efficaci in questo senso (con riduzione dell'HbA1c e di altre misure di esito intermedio) sono quelli educazionali, condotti da personale dedicato, ma anche la semplificazione della terapia. La metformina SR, che richiede un minor numero di compresse da ingerire, può certamente contribuire efficacemente a una maggiore aderenza.

Conflitto di interessi: nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother.* 13(12): 1797-805, 2012.
2. No authors. Metformin extended release: metformin gastric retention, metformin GR, metformin XR. *Drugs R&D.* 6(5): 316-9, 2005.
3. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359: 1577-89, 2008.
4. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 137(1): 25-33, 2002.
5. Pernicova I, Korbonits M. Metformin - mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 10(3): 143-56, 2014.
6. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 12(2): 235-46, 1981.
7. Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, Liu CY, Lin ET, Godman AM, Benet LZ, Karam JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 36(11): 1012-21, 1996.
8. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L, Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21(4): 302e14, 2011.
9. Nathan DM, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 52: 17-30, 2009.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 35(6): 1364-79, 2012.
11. Chacra AR. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. *Am J Ther.* 2012 Feb 3, epub ahead of print.
12. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet.* 44(7): 721-9, 2005.
13. Timmins P, Dennis AB, Vyas KA, inventors. Bristol-Myers Squibb Company, assignee. Biphasic controlled release delivery system for high solubility pharmaceuticals and method. US patent 6,475,521. 2002 Nov 5.
14. Karttunen P, Uusitupa M, Lamminsivu U. The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapid-release and a sustained-release preparation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 21(1): 31-6, 1983.
15. Davidson J, Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 4(4): 273-77, 2004.
16. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 20(4): 565-72, 2004.
17. Gruppo Annali AMD. Annali AMD 2012 – Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia. Roma: AMD Associazione Medici Diabetologi, 2012.
18. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Hearnshaw H. Interventions for improving adherence treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus (protocol for a Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systemic Reviews.* Issue 2, 2004. Available from <http://www.cochrane.org>



Sperimentazione di un modello di gestione integrata del DMT2 sul territorio



F. Strollo¹, Q.C. Facchini², G. Strollo³, S. Gentile⁴

f.strollo@alice.it

¹ Poliambulatorio ASL, Cisterna (LT); ² UCPCI, I distretto ASL/LT, Cisterna (LT); ³ Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale San Pietro, Roma; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Chronic care model, Diabete, Anziano, Indici di esito, Indici di processo

Key words: Chronic care model, Diabetes, Elderly, Outcome, Process

Il Giornale di AMD, 2014;17:84-88

Riassunto

Il chronic care model rappresenta lo standard assistenziale del diabete mellito tipo 2 (DMT2) ma l'inerzia terapeutica e i limiti economico-normativi con i quali è necessario confrontarsi non ne hanno finora consentito una diffusa realizzazione a livello nazionale. Nel Lazio 10 medici di medicina generale (MMG) si sono consorziati in un'Unità di Cure Primarie Complessa Integrata (UCPCI) per assistere in comune i loro pazienti con DMT2 scompensato avvalendosi dell'aiuto di due infermiere opportunamente formate al ruolo di care manager e di un gruppo diabetologico di riferimento. Al termine dei primi sei mesi di avvio del modello, in 100 loro pazienti ultrasessantenni sovrappeso selezionati casualmente sono stati trovati valori significativamente migliori di glicemia a digiuno, HbA1c, trigliceridi, colesterolo totale e HDL circolanti ($p < 0.001$) rispetto ad altrettanti pazienti di analoghe caratteristiche seguiti secondo modalità abituali da altri 10 MMG dello stesso territorio. Questi ultimi, tra l'altro, hanno mostrato minore regolarità nell'esecuzione degli stessi esami nel periodo di riferimento ($p < 0.01$). Il gruppo seguito dall'UCPCI ha fatto minor ricorso al punto di primo intervento ($p < 0.01$) e complessivamente ha utilizzato una dose minore di ipoglicemizzanti ($p < 0.001$). Il modello utilizzato, dunque si è dimostrato molto valido sia sotto il profilo assistenziale che ai fini del risparmio di risorse.

Summary

Chronic care model represents the best management for type 2 diabetes mellitus (T2DM). Nevertheless clinical inertia and money constraints have hindered its nation-wide realization so far. To try and overcome these obstacles, 10 family physicians (FP) raised an Integrated Primary Care Unit (IPCUC) together with a reference diabetology group and two nurses having the role of care managers. Six months after the model started 100 randomly selected hyperglycemic T2DM patients showed better glucose, HbA1c, triglycerides, total and HDL cholesterol levels ($p < 0.001$) than 100 age, gender

and BMI matched patients routinely assisted by 10 different FP's from the same area. Moreover the latter showed to be less regular in prescribing standard blood examinations to their patients ($p < 0.01$). People followed by the UCPCI referred to the emergency ward less often ($p < 0.01$) despite being on less oral hypoglycemic agents ($p < 0.001$) than control patients. Therefore IPCUC turned out to be a very good model for T2DM from both a clinical management and a resource-sparing point of view.

Introduzione

La crescente evoluzione demografica ha modificato significativamente il contesto sociale e sanitario del nostro paese e del territorio laziale; in particolare si registra un costante aumento di prevalenza delle patologie croniche, della non autosufficienza, quale ricaduta della sempre più ampia disponibilità di farmaci in grado di innalzare l'età media senza peraltro contrastare l'emergere del fenomeno della pluri-patologia. L'attuale rimodellamento dell'offerta assistenziale in base alle misure concordate dalle varie Regioni con il Governo sta penalizzando ampie aree del Paese con il ridimensionamento o la chiusura di strutture ospedaliere. D'altra parte, il modello ricettivo ed organizzativo del S.S.N. fin qui adottato ed oggi in fase di flessione dell'offerta non risulta essere più in grado di rispondere a tutte le esigenze della comunità. In particolare, i reparti ospedalieri di emergenza e di ricovero sono costretti a far fronte - spesso in condizioni inaccettabili per i cittadini e per il personale sanitario - ad esigenze e richieste che dovrebbero essere soddisfatte ed integrate da strutture di primo livello.

Il chronic care model (CCM) rappresenta lo standard assistenziale della malattia diabetica⁽¹⁾. Ciononostante, l'inerzia dei vari attori del sistema ed i limiti economi-

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

co-normativi con i quali è necessario confrontarsi non consentono tuttora un'ampia applicazione pratica del modello in ambito nazionale.

La rete dei medici di medicina generale (MMG) rappresenta una risorsa ineguagliabile di diffusa prossimità territoriale e competenza professionale che, ove maggiormente utilizzate e valorizzate possono prendere la forma di una serie di cosiddette "unità di cure primarie complesse integrate" (UCPCI) dedicate alla presa in carico proattiva dei pazienti cronici più complessi, realtà sviluppatasi in Europa nell'ultima parte del secolo scorso ed ampiamente teorizzata negli ultimi anni⁽²⁾. Le convenzioni nazionali e regionali più recenti hanno stimolato un processo di collegamento fra le attività del MMG e dello specialista nell'ambito del SSN per adeguarsi alla richiesta sempre più pressante della collettività di realizzare nuove modalità assistenziali. Queste ultime dovrebbero di fatto garantire una copertura immediata delle urgenze almeno nell'arco delle ore diurne con punti di accesso dislocati capillarmente sul territorio per contrarre tempi, costi e disagi tipici dei ricoveri inappropriati.

Scopo del presente lavoro è stato verificare l'efficacia del modello di UCPCI realizzato presso un distretto sanitario laziale in rapporto ad alcuni parametri metabolici e al risparmio di risorse.

Materiale e metodo

Il Comune di Cisterna, un'ampia realtà territoriale, in partnership con il Distretto Sanitario 1 della ASL di Latina, ha attivato un Punto di Primo Intervento (PPI) dedicato alla soluzione dei problemi più immediati bisognosi di interventi di bassa intensità assistenziale e in grado di trasferire urgentemente i casi più acuti al Pronto Soccorso di riferimento⁽³⁻⁵⁾.

Parallelemente, entrambi hanno firmato un accordo di collaborazione con 10 MMG in base al quale attivare un progetto pilota per la presa in carico delle persone con DMT2 da parte di una UCPCI. La prima fase del progetto ha visto i suddetti medici consorzarsi in UCPCI per offrire un'assistenza diurna al complesso dei propri assistiti basata su una turnazione continua per i giorni feriali. A tal fine essi hanno condiviso in rete una cartella clinica informatizzata e un protocollo comune di gestione del paziente affetto da patologie croniche, quali le neoplasie a basso indice di malignità, lo scompenso cardiaco, la BPCO e il diabete mellito. Per quanto riguarda quest'ultimo, i MMG hanno inserito nel progetto i propri assistiti sulla scorta sia dei dati anamnestici sia di una ricerca attiva dei casi a rischio per la malattia, nel rispetto dell'accordo nazionale AMD-SID-SIMG per la gestione integrata⁽⁶⁾ e dei criteri di screening suggeriti dagli Standard di Cura AMD-SID 2009-2010⁽⁷⁾. Successivamente, d'intesa con un gruppo diabetologico di riferimento, essi hanno proceduto alla calendarizzazione delle visite e degli esami di controllo in regime di assi-

stenza integrata o di controllo periodico realizzato – per quanto possibile - a livello di base.

Parallelemente, due infermiere hanno ricevuto da parte dell'équipe diabetologica di riferimento una formazione strutturata sugli specifici strumenti diagnostico-terapeutici, sull'educazione terapeutica destinata al paziente tipo 2 e sull'utilizzo appropriato dei presidi. Una volta verificato il conseguimento di questa prima capacità operativa, le infermiere sono state responsabilizzate a mantenere contatti stretti con i pazienti più complessi o bisognosi di maggiore assistenza, che sono stati quindi sollecitati a verificare le proprie condizioni cliniche e a tornare a visita infermieristica ad intervalli ravvicinati e/o ad usufruire dell'intervento medico più adatto fino a risoluzione del problema acuto.

Il programma di assistenza infermieristica è stato ben strutturato e reso più efficiente, inserendolo nei percorsi diagnostico-terapeutici, in grado cioè di "condurre per mano" il paziente. In tal modo sono stati previsti appuntamenti integrati con gli specialisti (oculista, neurologo, cardiologo, gastroenterologo, etc.) riconducendo infine il tutto alla gestione unica del MMG con il supporto del centro diabetologico di riferimento per tutto il periodo necessario al superamento delle criticità di volta in volta rilevate. In questa fase di avvio del sistema la frequenza di accesso all'UCPCI è stata pari a due volte al mese nel 48% dei casi, a 3 accessi al mese nel 24% e di >3 accessi al mese nel 9% a fronte di un 29% di pazienti che ha richiesto un solo accesso al mese.

Al termine di sei mesi di attività di collaborazione fra UCPCI e centro diabetologico di riferimento, dalle cartelle cliniche informatizzate sono stati selezionati in modo casuale 100 pazienti ultrasessantenni in sovrappeso, di entrambi i sessi, con DMT2 scompensato (HbA1c 8.4±0.9). Come gruppo di controllo, dalle basi dati di altri 10 medici di famiglia dello stesso territorio ma non partecipanti al progetto, sono stati selezionati 100 pazienti con DMT2 confrontabili per sesso ed età, seguiti secondo la consueta modalità "opportunistica", ossia "a richiesta" anziché "proattiva". Nessuno dei casi esaminati presentava cardiopatia, epatopatia o nefropatia clinicamente rilevanti, patologia neoplastica in atto o terapia a base di preparati cortisonici o comunque potenzialmente interferenti con il compenso metabolico.

Come indici di esito al termine del periodo di studio sono stati presi in esame i livelli di HbA1c dosata con metodica HPLC, allineata al sistema DCCT/IFCC⁽⁸⁻⁹⁾ e glicemia a digiuno (FPG), trigliceridi (TGL), colesterolo totale (CT) e HDL (HDL-C) rilevati con Autoanalyzer presso il laboratorio unico della ASL. Come indici di processo sono state considerate invece le verifiche di tali parametri effettuate nel periodo esaminato.

Per valutare la spesa farmaceutica è stata rilevata dalle cartelle cliniche la dose giornaliera dei farmaci finalizzati al compenso glicemico e lipidemico (espressa in riferimento alla DDD (defined daily dose), ossia la dose

media giornaliera consigliata dal Ministero della Salute e riportata sul foglietto illustrativo per la singola sostanza).

Per lo studio statistico ci si è avvalsi del programma SPSS versione 20.0, per l'analisi descrittiva calcolo del χ^2 e analisi della varianza fra gruppi.

I dati sono stati espressi in termini di media \pm deviazione standard ed è stata accettata *a priori* come statisticamente significativa una $p < 0.05$.

Risultati

Dall'analisi dei dati non è emersa alcuna differenza significativa per sesso ed età anagrafica tranne che per i dati attesi come genere-associati: l'HDL-C si è dimostrato più elevato nelle donne che negli uomini (52.0 ± 11.3 vs 44.6 ± 8.1 mg/dL; $p < 0.001$), la DDD degli anti-ipertensivi minore nelle donne che negli uomini (1.84 ± 0.69 vs 2.40 ± 0.70 , $p < 0.001$).

Come si desume dalla tabella 1, è stata invece riscontrata una significativa differenza nel valore medio di FPG e di HbA1c nel gruppo seguito dall'UCPCI rispetto a quello di controllo ($p < 0.001$), con aggiunta di terapia insulinica in 24 pazienti seguiti contro solamente 4 del gruppo di controllo, per un totale di 24.1 ± 10.6 U/die vs 10.5 ± 1.9 U/die ($p < 0.001$). Anche il CT, l'HDL-C e i TGL risultavano nettamente diversi nel gruppo seguito dalla UCPCI rispetto a quello di controllo ($p < 0.001$).

Tabella 1. Dati clinico-ematochimici nei due gruppi esaminati (media \pm DS).

	Controllo	UCPCI	P <
Età (anni)	71.2 \pm 5.8	71.3 \pm 5.8	n.s.
Durata di malattia (anni)	15.3 \pm 7.0	15.8 \pm 7.2	n.s.
M:F	47:53	45:55	n.s.
BMI (kg/m ²)	31.1 \pm 2.5	31.1 \pm 2.1	n.s.
FPG (mg/dL)	153.5 \pm 33.0	117.6 \pm 16.7	0.001
HbA1c (%)	8.7 \pm 0.8	7.3 \pm 0.5	0.001
TC (mg/dL)	218.4 \pm 34.8	200.9 \pm 27.6	0.001
HDL-C (mg/dL)	40.9 \pm 8.6	49.0 \pm 9.7	0.001
TGL (mg/dL)	236.3 \pm 52.1	173.4 \pm 45.8	0.001
Insulina (U/die)	10.5 \pm 1.9	24.1 \pm 10.6	0.001
DDD IGO	2.37 \pm 0.57	1.51 \pm 0.58	0.001
DDD ipolipemizzanti	0.53 \pm 0.51	1.22 \pm 0.77	0.001

BMI = indice di massa corporea; FPG = glicemia a digiuno; TC = colesterolo totale; HDL-C = HDL colesterolo; TGL = trigliceridi; DDD = daily defined dose.

A parte un minore utilizzo di insulina, il gruppo di controllo presentava un consumo di risorbe farmacologiche più elevato rispetto a quello seguito dalla UCPCI per il compenso glicemico ($p < 0.001$) e minore per il trattamento della dislipidemia ($p < 0.001$).

Come risulta dalla tabella 2, peraltro, nel gruppo di routine era nettamente inferiore la percentuale di soggetti nei quali era stato richiesto il dosaggio di HbA1c,

Tabella 2. Percentuale di verifiche eseguite per i parametri in studio e numero e percentuale massimi e minimi di accessi mensili al PPI nei due gruppi esaminati (media \pm DS).

	Controllo	UCPCI	p <
Verifiche FPG (%)	95	100	n.s.
Verifiche HbA1c (%)	37	100	0.01
Verifiche TC (%)	60	100	0.01
Verifiche HDL-C (%)	24	100	0.01
Verifiche TGL (%)	37	100	0.01
Max PPI (n; %)	659; 12.4	486; 9.1	0.01
Min PPI (n; %)	455; 8.6	271; 5.1	0.01

FPG = glicemia a digiuno; TC = colesterolo totale; HDL-C = HDL colesterolo; TGL = trigliceridi; Max PPI = picco mensile di accessi a punti di primo intervento; Min PPI = minimo mensile di accessi a punti di primo intervento.

CT, HDL-C e TGL ($p < 0.01$) mentre non era sostanzialmente diverso fra i due gruppi il ricorso al dosaggio della glicemia.

Infine, su un totale di 5320 ultrasessantenni con DMT2, nella casistica routinaria sono stati registrati un picco e un nadir di accessi mensili al PPI più elevati rispetto a quelli del gruppo seguito dall'UCPCI ($\chi^2=4.83$, $p < 0.01$).

Discussione

Il fatto che sesso ed età non abbiano influito significativamente sui risultati dello studio risiede verosimilmente nella equa distribuzione per sesso e nella sostanziale omogeneità anagrafica dei soggetti.

La differenza significativa nei valori medi di FPG, HbA1c, CT, HDL-C e TGL (indici di esito) e nel ricorso a tali valutazioni (indici di processo) fra i due gruppi è risultata invece notevolmente a favore di quello seguito dall'UCPCI.

Se quest'ultima osservazione era ovviamente insita nella stessa caratteristica proattiva dello studio, il miglioramento degli indici di esito non era affatto scontato ed ha consentito di in ogni caso di testimoniare l'efficacia dell'intervento mirato⁽¹⁰⁾.

Una importantissima ricaduta dell'approccio mirato è stata a nostro avviso la constatazione di una significativa riduzione degli accessi al PPI, certamente poco comprimibile nel corso del week-end ma in gran parte avviata dalla richiesta immediata di aiuto da parte del medico curante o del collega che aveva accesso alla cartella clinica condivisa e godeva della fiducia "riverberata" dalla collaborazione ufficiale con il curante stesso⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Il dato può essere interpretato come una sostanziale sensazione di pieno affidamento ad un team di cura avvertito come attento e preparato e quindi come un risultato psicologicamente positivo dell'impostazione adottata. A tale conclusione siamo portati dalla conoscenza dei singoli casi ma anche dai lavori presenti in letteratura, che riconoscono al chronic care model una notevole efficacia

assistenziale⁽¹⁾ e sottolineano come fondamentale un approccio ottimistico alla gestione della malattia, in grado di sviluppare le potenzialità di crescita del paziente e scoraggiare qualsiasi forma di atteggiamento depressivo, di per sé foriero solo di risultati negativi^(15,16). Non a caso infatti si notava già nel breve arco di sei mesi una riduzione di 154 accessi mensili, pari al 33.8% in meno rispetto a quanto rilevato nel caso di soggetti sottoposti alle condizioni di cura abituali. Le ricadute economiche e sociali di tale fenomeno non possono essere affatto trascurate, in quanto la spesa che grava sul SSN è dovuta soprattutto agli accessi in pronto soccorso e ai ricoveri ospedalieri^(17,18), nel nostro caso in gran parte scongiurati.

La variazione di spesa farmacologica andrà valutata nel lungo periodo. Infatti, se da un lato il gruppo seguito dall'UCPCI utilizzava insulina e ipolipemizzanti più di quello di controllo, quest'ultimo presentava un maggior consumo in termini di ipoglicemizzanti orali, verosimilmente legato alla minore attenzione ai consigli relativi allo stile di vita sotto il profilo alimentare e dell'attività fisica⁽¹⁹⁾.

A supporto di tale considerazione citiamo dati della letteratura più recente che, seppure insistono sulla persistente mancanza di conferme sulla sostenibilità in termini di farmacoeconomia e di efficacia reale della riduzione dei fattori di rischio sulla prevenzione di eventi cardiovascolari acuti fatali e non fatali, confermano l'irrinunciabilità della terapia ipolipemizzante nell'ambito del chronic care model^(20,21). D'altra parte per il conseguimento del compenso glicemico richiesto per la prevenzione del rischio di complicanze a breve e lungo termine gli standard italiani di cura del diabete mellito prevedono che all'ottimizzazione della terapia ipoglicemizzante orale si accompagni, ove occorre, l'utilizzo di insulina^(7,22). Di norma un'aggiunta di terapia insulinica aumenta di poco la spesa ma dato che solo una parte dei soggetti in cura presso l'UCPCI abbia dovuto ricorrere all'insulina e che il gruppo come tale abbia utilizzato IGO ad una DDD nettamente inferiore rispetto a quello di controllo ottenendo risultati migliori in termini di compenso metabolico suggerisce che la spesa per il controllo glicemico sia stata non solo appropriata ma anche efficiente in termini di costo-beneficio.

A ciò ha contribuito ovviamente il lavoro in team, ove ogni ruolo è stato pienamente rispettato e quello dell'infermiera con compito di care manager è stato senza dubbio rilevante. L'anziano, infatti, per la naturale propensione alla comorbidità e il rifiuto innato della cosiddetta "politerapia", ha bisogno di terapie personalizzate e ridotte all'essenziale⁽²³⁾, identificate solo grazie ad un attento lavoro psicologico di avvicinamento al paziente e di selezione delle priorità di intervento⁽²⁴⁾, che spesso, senza la mediazione di un infermiere, il medico non sa comunicare al paziente in modo adeguato. Oggi il medico di famiglia infatti deve essere in grado – e di fatto lo è – di accompagnare in modo valido l'anziano

dalla dimissione ospedaliera alla cura domiciliare⁽²⁵⁾ ma non è culturalmente preparato a sostenere il paziente sotto un profilo diverso da quello strettamente clinico-farmacologico. All'infermiere infatti l'anziano affida più facilmente il suo vissuto emotivo e da questi sa accogliere più facilmente e trasferire nel proprio quotidiano i consigli sulle modifiche dello stile di vita, così difficili a realizzare per il medico⁽²⁶⁾. Non a caso quindi, sin dagli studi iniziali in materia, nel modello di cura delle malattie croniche l'infermiere è stato considerato un tassello fondamentale sul quale impennare l'intero processo assistenziale senza per questo sottovalutare il ruolo portante del MMG e dello specialista⁽²⁷⁻²⁹⁾.

In conclusione, nell'intera casistica seguita presso l'UCPCI è stato riscontrato un trend positivo degli indicatori di processo e di esito intermedio associato ad un significativo calo del numero di accessi al punto di primo intervento, dato peraltro ancora più rilevante in considerazione della naturale tendenza ad un peggioramento spontaneo della malattia diabetica⁽³⁰⁾.

Tutto ciò depone a favore dell'efficacia dell'iniziativa e dell'utilità di prorogare ed estendere il progetto ad altri MMG del territorio, stimolati dal passa-parola positivo dei propri pazienti al momento esclusi da tale privilegio.

La piena integrazione professionale realizzatasi senza ostacoli oggettivi o emotivi ha consentito di fatto la nascita di un vero "team di cura", che ha garantito il clima di fiducia necessario all'auspicato processo di empowerment del paziente, ritenuto oggi il vero irrinunciabile presupposto ad una efficace autogestione di lungo periodo⁽³⁰⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorda CB. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 23:11-6, 2013.
2. Nuño R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy* 105:55-64, 2012.
3. Salisbury C, Munro J. Walk-in centres in primary care: a review of the international literature. *Br J Gen Pract.* 53:53-9, 2003.
4. Cooke MW, Higgins J, Kidd P. Use of emergency observation and assessment wards: a systematic literature review. *Emerg Med J.* 20:138-42, 2003.
5. Roberts E, Mays N. Can primary care and community-based models of emergency care substitute for the hospital accident and emergency (A & E) department? *Health Policy* 44:191-214, 1998.
6. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2001/2001-assistenza-paziente-diabetico.pdf.
7. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2011/AMD_SID_SIMMG_2011.pdf.
8. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Fe-

deration of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 30:2399-400, 2007.

9. Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID). Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete. In: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito – 2009-2010. Milano: Edizioni Infomedica, pp. 12-7, 2010.
10. Chatterjee R, Narayan KM. Putting evidence for diabetes care into practice. *Curr Diabetes Rev.* 7:406-15, 2011.
11. Gruneir A, Silver MJ, Rochon PA. Emergency department use by older adults: a literature review on trends, appropriateness, and consequences of unmet health care needs. *Med Care Res Rev.* 68:131-55, 2011.
12. Carron PN, Hugli OW, Schreyer N, Yersin B. Access of elderly patients in the emergency department: demographic evolution and ethical perspectives. *Rev Med Suisse.* 2:1840-3, 2006.
13. McCusker J, Karp I, Cardin S, Durand P, Morin J. Determinants of emergency department visits by older adults: a systematic review. *Acad Emerg Med.* 10:1362-70, 2003.
14. Padgett DK, Brodsky B. Psychosocial factors influencing non-urgent use of the emergency room: a review of the literature and recommendations for research and improved service delivery. *Soc Sci Med.* 35:1189-97, 1992.
15. Robertson SM, Stanley MA, Cully JA, Naik AD. Positive emotional health and diabetes care: concepts, measurement, and clinical implications. *Psychosomatics* 53:1-12, 2012.
16. Alderson SL et al. How patients understand depression associated with chronic physical disease—a systematic review. *BMC Fam Pract.* 13:41, 2012.
17. Schiff GD. System dynamics and dysfunctionalities: levers for overcoming emergency department overcrowding. *Acad Emerg Med.* 18:1255-61, 2011.
18. Bodenheimer T, Fernandez A. High and rising health care costs. Part 4: can costs be controlled while preserving quality? *Ann Intern Med.* 143:26-31, 2005.
19. Matheson GO, et al. Br Responsibility of sport and exercise medicine in preventing and managing chronic disease: applying our knowledge and skill is overdue. *J Sports Med.* 45:1272-82, 2011.
20. Ara R, Basarir H, Ward SE. Principles of health economic evaluations of lipid-lowering strategies. *Curr Opin Lipidol.* 23:271-81, 2012.
21. Stevanovic J, Postma MJ, Pechlivanoglou P. A systematic review on the application of cardiovascular risk prediction models in pharmacoconomics, with a focus on primary prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 19 (2 Suppl): 42-53, 2012.
22. Ceriello A, et al. (for the SIMG). Personalisation of therapy in type 2 diabetes. http://www.aemmedi.it/algorithm_en_2013/intro-english.html.
23. Shippee ND, Shah ND, May CR, Mair FS, Montori VM. Cumulative complexity: a functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. *J Clin Epidemiol.* 65:1041-51, 2012.
24. McCormack B, et al. Appreciating the 'person' in long-term care. *Int J Older People Nurs.* 7:284-94, 2012.
25. Hudon C, et al. Patient-centered care in chronic disease management: a thematic analysis of the literature in family medicine. *Patient Educ Couns.* 88:170-6, 2012.
26. Cruz-Ortiz M, et al. Changes in the care context: challenges for nursing. *Rev Lat Am Enfermagem.* 19:1039-46, 2011.
27. Brownie S, Nancarrow S. Effects of person-centered care on residents and staff in aged-care facilities: a systematic review. *Clin Interv Aging.* 8:1-10, 2013.
28. Tappenden P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of home-based, nurse-led health promotion for older people: a systematic review. *Health Technol Assess.* 16:1-72, 2012.
29. Frølich A. Identifying organisational principles and management practices important to the quality of health care services for chronic conditions. *Dan Med J.* 59: B4387, 2012.
30. Tol A, et al. Empowerment assessment and influential factors among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 12: 6-12, 2013.



Studio neurofisiologico sulla neuropatia canalicolare del nervo ulnare nei pazienti diabetici



E. Rota¹, D. Zavaroni², L. Parietti¹, I. Iafelice¹, P. De Mitri¹, E. Terlizzi¹, N. Morelli¹, P. Immovilli¹, D. Guidetti¹

eugenia.rota.md@gmail.com

¹ U.O.C. Neurologia; ² U.O. Diabetologia - Ospedale G. da Saliceto, Piacenza

Parole chiave: Diabete mellito, Nervo ulnare, Polineuropatia, Neuropatia da intrappolamento al gomito, Sindrome del tunnel carpale

Key words: Diabetes Mellitus, Polyneuropathy, Ulnar entrapment neuropathy at the elbow, Ulnar entrapment neuropathy at the wrist, Carpal tunnel syndrome

Il Giornale di AMD, 2014;17:89-94

Riassunto

Sebbene l'elevata frequenza della mononeuropatia canalicolare del n. mediano al tunnel carpale (CTS) nel Diabete Mellito (DM) sia stata bene documentata, pochi studi hanno indagato la neuropatia da intrappolamento del nervo ulnare.

Il nostro studio è stato finalizzato ad indagare la frequenza e i caratteri neurofisiologici della neuropatia canalicolare del n. ulnare al gomito (UNE) ed al polso (UNW) nei pazienti diabetici.

Abbiamo sottoposto ad elettro-neurografia (NCS) i pazienti diabetici di età compresa fra i 25 ed i 75 anni, consecutivamente inviati dall'Unità Operativa di Diabetologia del nostro Ospedale per stadiazione del DM.

Sono state studiate le conduzioni motorie e sensitive del nervo mediano e ulnare, quella motoria del peroneo comune, quella sensitiva del nervo radiale e surale dal lato non dominante.

La diagnosi di CTS, UNE e UNW è stata posta in accordo ai criteri elettrofisiologici standard.

Lo studio ha arruolato 64 pazienti, 28 (44%) maschi, età media 61 anni, durata media di malattia 14.5 anni. Una polineuropatia è stata diagnosticata in 45 soggetti (70% del campione).

La CTS è stata riscontrata in 40 (62.5%) pazienti, la UNE in 22 (34%) soggetti (18% dei quali non polineuropatici), la UNW in 7 (11%) pazienti.

Una mononeuropatia canalicolare del nervo ulnare è stata identificata con elevata frequenza nei pazienti diabetici, suggerendo che, nel DM, l'ulnare, similmente al mediano, sia molto suscettibile agli intrappolamenti focali.

Lo studio delle conduzioni sensitive e motorie agli arti superiori rivela frequenti e precoci alterazioni e sembra particolarmente utile nel diagnosticare una sofferenza neuropatica nei pazienti diabetici.

Summary

Although the high prevalence of carpal tunnel syndrome (CTS) has been widely documented in Diabetes Mellitus (DM), very few studies focused on ulnar entrapment neuro-

pathy in these patients. This study was aimed at assessing prevalence and electrophysiological features of ulnar neuropathy at the elbow and at the wrist in DM patients.

Nerve conduction studies (NCS) were performed in a sample of consecutive diabetic patients, aged 25 to 75 years, referred by the Diabetologic Unit for DM staging.

NCS of median, ulnar, radial, peroneal, and sural nerves were performed on the non dominant side.

CTS and ulnar mononeuropathy at the elbow (UNE) and at the wrist (UNW) were diagnosed according to standard electrodiagnostic criteria.

64 patients were enrolled, 28 (44%) male, mean age 61 years, mean DM duration: 14.5 years. Polyneuropathy was diagnosed in 45 subjects (70% of the sample).

CTS was found in 40 (62.5%) patients, mild in six, moderate in seven, severe in seven.

UNE was detected in 22 (34%) patients (18% were not polyneuropathic), from the abductor digiti minimi in 16, from the first interosseus in 14, from both in 8. UNW was found in 7 (11%) subjects.

A surprisingly high frequency of NCS alterations consistent with ulnar neuropathy were detected in the study sample, suggesting that, in DM, the ulnar nerve, similarly to the median nerve, may be very susceptible to focal entrapment.

Although further studies are needed to confirm these findings, upper limb sensory and motor NCS seem to be most useful to diagnose peripheral neuropathy in diabetic patients.

Introduzione

La neuropatia periferica complica il diabete mellito (DM) di tipo 1 e 2 in una percentuale compresa fra il 5 e il 90% dei casi⁽¹⁾: tale variabilità nelle stime epidemiologiche della prevalenza è dovuta alle differenze demografiche e metodologiche (in primis i criteri diagnostici neurofisiologici) fra i vari studi clinici⁽²⁾.

Sebbene la storia naturale e l'etiopatogenesi della neuropatia diabetica non siano ancora state comple-

tamente chiarite, l'alterazione dell'omeostasi glicidica rappresenta il principale meccanismo fisiopatologico⁽³⁾. L'iperglicemia è infatti responsabile di una serie di alterazioni metaboliche (iperattività della via dei polioli, incremento dello stress ossidativo, glicosilazione non enzimatica delle proteine, etc.) che, insieme alle modificazioni microvascolari a livello dei "vasa nervorum" ed a fattori di tipo infiammatorio-immunitario, nonché alla carenza di neurotrofine come l'Insulin-like Growth Factor (IGF)-1, conducono ad una sofferenza delle fibre nervose periferiche ed autonome⁽⁴⁾.

La sofferenza neuropatica può complicare la malattia diabetica in uno stadio precoce e non solo, come tradizionalmente si riteneva, nelle fasi avanzate: al momento della diagnosi, circa l'80% dei diabetici di tipo 2 presenta alterazioni elettrofisiologiche all'esame delle conduzioni nervose periferiche e circa il 42% mostra una neuropatia canalicolare del nervo mediano al tunnel carpale⁽⁵⁾.

Si ipotizza che il danno arrecato alla fibra nervosa periferica dai fattori metabolici, ischemici, etc., la renda maggiormente suscettibile all'intrappolamento, rendendo così ragione dell'elevata prevalenza di mononeuropatia canalicolare del nervo mediano al tunnel carpale (CTS), ampiamente documentata nei suoi aspetti clinico-neurofisiologici in numerosi lavori⁽⁶⁾.

Molto meno studiate, invece, nei soggetti diabetici, sono le neuropatie canalicolari a carico del nervo ulnare, rispettivamente al gomito (UNE) ed al polso (UNW), nonostante ci si attenda in linea teorica, sulla base del suddetto meccanismo di maggiore suscettibilità all'intrappolamento della fibra nervosa, una loro prevalenza aumentata in maniera non dissimile da quella delle neuropatie focali del nervo mediano.

Un coinvolgimento del nervo ulnare, in termini di decremento dell'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP) e della velocità di conduzione sensitiva (VCS), è stato riscontrato fra le alterazioni neurofisiologiche più frequenti nel diabete⁽⁷⁾, sia in fase precoce, alla diagnosi⁽⁵⁾, sia in fase avanzata di malattia.

Proprio in pazienti con malattia avanzata, per lo più in presenza di complicanze sistemiche multiple, sono stati riportati alcuni casi di grave neuropatia dell'ulnare; in un quarto di essi, è stato riscontrato un intrappolamento del nervo al tunnel cubitale, mentre nella maggior parte è stato individuato un marcato danno assonale, su base ischemica⁽⁸⁾.

Sebbene la UNE sia stata descritta come probabile complicanza del diabete, una sua sicura correlazione con la malattia metabolica di base non è ancora stata suffragata dai dati di letteratura disponibili⁽⁹⁾.

Ancora più carenti sono le evidenze relative alla UNW, nonostante la frequente sofferenza del nervo ulnare da intrappolamento al polso sia supposta essere la causa della minor sensibilità degli studi comparativi della conduzione nervosa sensitiva mediano-ulnare, e della maggiore sensibilità di quelli radiale-mediano, ai fini della diagnosi di CTS nei soggetti diabetici⁽¹⁰⁾. In ogni

caso, mancano dati di confronto sulla prevalenza delle due sindromi canalicolari nei pazienti diabetici.

Uno studio⁽¹¹⁾, condotto un campione di soggetti non diabetici, affetti da CTS, ha evidenziato, nel 9.7% dei casi, la presenza di una concomitante neuropatia dell'ulnare, da intrappolamento al gomito o al polso in proporzioni eguali (44% in entrambi i siti). Sarebbe interessante verificare se nei soggetti diabetici l'associazione fra le s. canalicolari di mediano e ulnare presenti una frequenza più elevata, rispetto alla casistica esaminata nel suddetto studio⁽¹¹⁾.

Alcuni autori⁽¹²⁾, con un approccio metodologico differente, hanno studiato, in una vasta casistica di pazienti con CTS e UNE, la prevalenza di diabete, che è risultata sovrapponibile (circa il 6%), supportando l'ipotesi della correlazione fra diabete e intrappolamento dell'ulnare al gomito.

Scopo dello studio

Il nostro studio si è proposto di valutare, con un disegno "osservazionale", in soggetti affetti da DM, con e senza polineuropatia documentata mediante gli studi di conduzione nervosa (NCS) di routine, la conduzione nervosa periferica sensori-motoria agli arti superiori, con l'obiettivo di studiare la frequenza delle neuropatie canalicolari a carico del nervo ulnare (UNE e UNW).

Come obiettivo secondario, lo studio ha ricercato eventuali correlazioni fra i parametri neurofisiologici e quelli clinici e gli indici glico-metabolici.

Materiali e metodi

Criteri di inclusione

Sono stati studiati tutti i pazienti di età compresa fra 18 e 75 anni, affetti da DM tipo 2, con diagnosi posta secondo i criteri ADA⁽¹³⁾, consecutivamente afferenti all'Ambulatorio di Neurofisiologia dell'Ospedale Guglielmo di Saliceto di Piacenza, inviati dalla Diabetologia per stadiazione delle complicanze della malattia di base, a prescindere dalla durata di malattia e dalla terapia in atto (dietetica, con ipoglicemizzanti orali o insulina). Inoltre, si precisa che, al fine di selezionare il meno possibile il campione, il diabetologo arruolava i pazienti senza effettuare un vero e proprio screening clinico per la neuropatia periferica, che veniva eseguito dal neurologo nella fase successiva dello studio, insieme all'esame neurofisiologico, secondo il protocollo sotto descritto.

Criteri di esclusione

- Sono stati esclusi pazienti con:
- familiarità per neuropatia ereditaria,
 - distiroidismo,
 - abuso etilico,
 - malattie emo-linfoproliferative,
 - trattamento, nell'ultimo anno, con farmaci potenzialmente neurotossici.

Protocollo

Tutti i soggetti sono stati sottoposti dal diabetologo alle seguenti valutazioni: glicemia a digiuno, HbA1c, glicemia, insulinemia, trigliceridemia, colesterolemia totale, HDL-LDL; calcolo del BMI.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti dal neurologo a:

- NCS comprendenti:
 - conduzione motoria del nervo ulnare nel passaggio al gomito, derivando dal muscolo abducente del V° dito e dal I° interosseo dal lato non dominante;
 - conduzione sensitiva antidromica del nervo ulnare dal V° dito e dal ramo cutaneo dorsale dal lato non dominante;
 - conduzione motoria e sensitiva antidromica del nervo mediano dal lato non dominante;
 - conduzione sensitiva antidromica del nervo radiale dal lato non dominante;
 - conduzione sensitiva antidromica del nervo surale dal lato non dominante;
 - conduzione motoria del nervo peroneo comune bilaterale (gli altri nervi solo dal lato non dominante, essendo la neuropatia diabetica usualmente simmetrica);
 - studio dell'onda F minima, media e massima dei nervi mediano e ulnare;
- esame della forza distrettuale agli arti superiori;
- esame della sensibilità superficiale tattile-dolorifica agli arti superiori;
- somministrazione del questionario "Neuropathy Screening Instrument Questionnaire"⁽¹⁴⁾;
- ispezione del piede bilaterale per ricerca deformità, ulcerazioni, infezioni, etc.;
- valutazione semiquantitativa, con diapason, della sensibilità pallestesica al dorso del piede bilaterale (normale, ridotta, assente) e della sensibilità superficiale tattile con monofilamento (normale, ridotta, assente) e dolorifica con puntura di spillo (normale, assente);
- valutazione del riflesso achilleo bilaterale (normale, ridotto, assente).

È stato calcolato il Diabetic Neuropathy Index (DNI) e la neuropatia è stata diagnosticata e stadiata sulla base del Diabetic Neuropathy Score (DNS) del Michigan Neuropathy Program, secondo Feldman et al.⁽¹⁴⁾.

La diagnosi di neuropatia canalicolare del nervo mediano al carpo e la sua stadiazione sono state effettuate in accordo ai criteri internazionali⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Parimenti, per la diagnosi di UNE sono stati adottati i criteri dell'American Association of Electrodiagnostic Medicine⁽¹⁷⁾. Per la diagnosi di UNW, ci si è attenuti ai criteri di Preston e Shapiro⁽¹⁸⁾.

Analisi statistica

I parametri neurofisiologici e metabolici dei pazienti dei due gruppi (con o senza neuropatia dell'ulnare) sono stati confrontati fra loro con il test-t di Student

(o Mann-Whitney se non parametrici); le variabili categoriali sono state confrontate con il Chi-quadro o il Fisher's Exact Test, quando appropriato. Le correlazioni fra indici neurofisiologici e/o clinici e metabolici sono state ricercate mediante il test di Spearman.

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto e lo studio è stato approvato dal Comitato etico del nostro Ospedale.

Risultati

Dal marzo al Dicembre 2012, sono stati arruolati nello studio 64 pazienti, 28 di sesso maschile (44%), età media 61 anni (± 14), mediana 63, durata di malattia media: 14.5 anni (± 14), mediana: 11. I caratteri demografici e i parametri metabolici del campione studiato di pazienti diabetici sono illustrati dalla tabella 1.

Tabella 1. Caratteri demografici del campione studiato di pazienti diabetici e parametri metabolici (Media \pm Deviazione standard).

		Media (\pm D.S.)
Età (anni)	Maschi	60 (15)
	Femmine	61 (12)
Durata di malattia (anni)	Maschi	13.6 (9.9)
	Femmine	14.8 (11)
BMI	Maschi	27.4 (9.5)
	Femmine	25.9 (6.0)
Parametri Metabolici	HbA1c (%)	8.1 (1.4)
	Glicemia (mg/dl)	163.1 (76.7)
	Colesterolo tot. (mg/dl)	190.1 (43.8)
	LDL (mg/dl)	115.1 (42.5)
	HDL (mg/dl)	49.9 (15.2)
	Trigliceridi (mg/dl)	137.3 (70.3)

La presenza di polineuropatia è stata diagnosticata in 45 soggetti (70% del campione): la stadiazione della neuropatia secondo Feldman et al.⁽¹⁴⁾, è descritta nella figura 1.

La frequenza delle neuropatie canalicolari: CTS, UNE e UNW nel campione esaminato è riportata nella tabella 2. Come si può osservare nella tabella 2, la CTS è stata riscontrata in 40 pazienti (62.5% della totalità del campione).

La UNE è stata rilevata in 22 pazienti (8 maschi e 14 femmine), corrispondenti al 34% del campione. Di questi 22 pazienti, 18 (82%) sono risultati affetti da polineuropatia, classificabile secondo Feldman et al.⁽¹⁴⁾ in Stadio 0 (borderline) in 5 soggetti, Stadio 1 (lieve) in 5 pazienti, Stadio 2 (moderata) in 4 soggetti, Stadio 3 (severa) in 8 casi. La UNE è stata diagnosticata, secondo i criteri sopra specificati, registrando dall'ADM in 16 pazienti, dall'FDI in 14, da entrambi in 8 casi (Tabella 2).

La UNE, secondo la stadiazione di Padua et al.⁽¹⁹⁾, può essere classificata come: "Mild" (rallentamento della VCM dell'ulnare nel passaggio al gomito, con SAP di ampiezza nln) in 9 soggetti (41% della totalità dei pazienti con UNE), "Moderate" (rallentamento della VCM

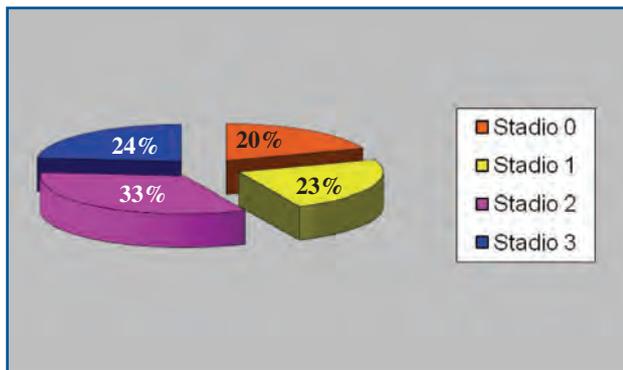


Figura 1. Stadiatione della polineuropatia⁽¹⁴⁾. Stadio 0, Borderline (0-1 nervo alterato); Stadio 1, Lieve (2 nervi alt.); Stadio 2, Moderata (3-4 nervi alt.); Stadio 3, Severa (5 o più nervi alt.).

Tabella 2. Frequenza della polineuropatia e delle neuropatie da intrappolamento del n. mediano al tunnel carpale (CTS), del n. ulnare al gomito (UNE) - diagnosticata derivando dall'abditore del V° dito (ADM) e dal 1° Interosseo (FDI) - e del n. ulnare al polso (UNW).

	N° di soggetti	(%)	
Polineuropatia	45	70	
CTS		62.5	
	Lieve	12	18.5
	Moderata	16	25
	Severa	12	18.5
UNE		34	
	ADM	16	25
	FDI	14	22
	Entrambi	8	12
UNW	7	11	

dell'ulnare nel passaggio al gomito, con SAP di ampiezza ridotta) in 13 (59%); in nessun caso la UNE è risultata di stadio "Severe" (assenza del SAP del nervo ulnare (nel segmento V° dito-polso) o "Extreme" (assenza di risposta motoria e sensitiva) (Figura 2).

La presenza di sintomatologia disestesico-parestesica nel territorio del nervo ulnare alla mano, congrua con la UNE, è stata lamentata solo da 2 pazienti (6%), risultando dunque la UNE nella maggior parte dei casi asintomatica.

Dei 22 pazienti affetti da UNE, 16 (72% di codesto gruppo) presentavano anche una CTS, rispettivamente di grado lieve in 7 casi (32%), moderato in 4 (18%) e severo in 5 (23%). All'inverso, dei 40 soggetti con CTS, 16, ovvero il 40%, mostravano anche una UNE.

La UNW è stata diagnosticata, in base ai criteri sopra riportati, in 7 soggetti (11% del campione), tutti polineuropatici (con polineuropatia rispettivamente lieve in un caso, moderata e severa in 3 casi), tutti tranne uno affetti anche da CTS, con evidenza dunque di una doppia neuropatia da intrappolamento al polso, dei nervi mediano e ulnare.

Una riduzione dell'ampiezza del SAP del nervo ulnare al V° dito è stata riscontrata in 33 pazienti, cioè nel 52% del campione, mentre un ipovoltaggio del SAP del nervo surale è stato rilevato in 19 casi (29%) (Figura 3). In particolare, la presenza di un SAP del nervo ulnare ridotto in presenza di un SAP del surale normale, ovvero il pattern "SAP ulnare alterato/SAP surale normale" è stato riscontrato in 22 (34%) dei soggetti studiati; inoltre, in 26 (78%) dei 33 pazienti con SAP ulnare alterato, il SAP del nervo surale è apparso normovoltato.

Per quanto concerne gli aspetti clinici esaminati, la distribuzione dei pazienti in accordo con il DNI secondo Feldman et al.⁽¹⁴⁾, è riportata nella tabella 3.

Tabella 3. Distribuzione dei pazienti secondo il DNI⁽¹⁴⁾.

Parametri Clinici	Punteggio					
	0		0,5		1	
	n	%	n	%	n	%
Aspetto del piede	54	84	-	-	10	16
Ulcerazione al piede	62	97	-	-	2	3
Riflessi achillei	32	50	18	28	14	22
Sensibilità vibratoria	25	39	27	42	12	8

Aspetto del piede: 0: normale, 1: deformità, secchezza cute, callosità, infezioni, fissurazioni

Ulcerazione al piede: 0: assente; 1: presente

Riflessi achillei: 0: presente; 0.5 presente con rinforzo; 1: assente

Sensibilità vibratoria: 0: presente; 0.5 ridotta; 1: assente

Considerando positivi allo screening con il DNI i pazienti con punteggio > 2⁽¹⁴⁾, la concordanza fra positività al DNI e NCS è risultata elevata, poiché solo 6 pazienti positivi al DNI (corrispondenti all'8.6% del campione) sono risultati esenti da neuropatia e 7 (11%) pazienti negativi al DNI hanno invece mostrato una neuropatia almeno borderline ai NCS.

Confrontando gli indici metabolici e le comorbilità nei due gruppi di pazienti con e senza UNE e UNW, i pazienti con neuropatia canalicolare del nervo ulnare avevano livelli significativamente più elevati di HbA1c (8.2 vs 5.9; p: 0.03) e colesterolo LDL (125.5 vs 112 mg/dl; p: 0.04), maggior prevalenza di ipertensione arteriosa (75% vs 42%), BMI più basso, ma non in modo significativo (24 vs 26.7; p: 0.4).

È emersa una correlazione statisticamente significativa fra la presenza di alterazioni del piede e la percentuale del BMI (p < 0.01).

Discussione

Il presente studio osservazionale evidenzia una frequenza sorprendentemente alta, nei pazienti affetti da DMT2, UNE (nel 34% del campione) e della UNW (nell'11% del campione).

La neuropatia da intrappolamento del nervo ulnare appare quindi come la seconda forma, in termini di frequenza, nei paziente diabetici, dopo quella del nervo

mediano al polso, ben più indagata in letteratura, riscontrata nel 62% dei pazienti studiati.

Pertanto, si può ipotizzare che la UNE e la UNW rappresentino probabili complicanze del diabete, allo stesso modo della CTS, sebbene tale correlazione alla malattia metabolica di base sia stata posta in dubbio in passato⁽⁹⁾.

Inoltre, considerato che il 18% dei pazienti affetti da UNE presentano una concomitante UNW e che il 72% dei soggetti con UNE mostrano anche una CTS, dallo studio emerge chiaramente una frequenza rilevante di doppi intrappolamenti lungo il nervo ulnare e di associazioni fra neuropatia canalicolare del nervo mediano e nervo ulnare: tale dato che suggerisce che le neuropatie da intrappolamento agli arti superiori siano un aspetto molto caratteristico della sofferenza nervosa periferica nel DM2, che si suppone sia correlato a fattori metabolici.

È probabile che la frequenza così elevata, nella popolazione di diabetici studiata, di neuropatia canalicolare del nervo ulnare e di associazione fra CTS e UNE/UNW sia influenzata dall'età, fattore di rischio noto per CTS⁽²⁰⁾, e della durata media di malattia abbastanza avanzate del campione arruolato (Tabella 1), con una proporzione di pazienti polineuropatici elevata (70%), ma comunque in linea con la letteratura, che ha documentato alterazioni elettrofisiologiche precoci in una percentuale rilevante di pazienti diabetici già al momento della diagnosi⁽⁵⁾. Inoltre, nel 18% dei soggetti con UNE non sono stati riscontrati altri segni di sofferenza polineuropatica, e la UNE è risultata l'unica alterazione elettrofisiologica correlata al DM, verosimile segno precoce di sofferenza nervosa periferica. Certamente il campione esaminato presenta una numerosità limitata e, quindi, i risultati dovranno essere confermati in studi condotti su popolazioni di pazienti diabetici più ampie, confrontate con gruppi di controllo di soggetti sani. Tuttavia, pur con i suddetti limiti metodologici, il presente lavoro evidenzia chiaramente la frequenza elevata delle neuropatie canalicolari del nervo ulnare e mediano nei pazienti diabetici, che è verosimilmente ascrivibile alla maggiore suscettibilità all'intrappolamento focale della fibra nervosa periferica danneggiata da fattori metabolici, ischemici ed infiammatori. Tale meccanismo fisiopatologico è stato ipotizzato inizialmente in relazione alla CTS⁽³⁻⁵⁻⁶⁻²¹⁾, ma potrebbe essere ragionevolmente esteso alla UNE e alla UNW e potrebbe intervenire anche in altre malattie metaboliche. Non a caso, una frequenza elevata di UNE, ancorché inferiore a quella riscontrata nel nostro studio, è stata documentata in un'altra patologia metabolica, l'insufficienza renale, laddove il 25%-27,5% dei pazienti sottoposti a dialisi, presentava segni clinici-elettrofisiologici di UNE⁽²²⁾. Inoltre, il nostro riscontro di valori di HbA1c significativamente più elevati nel sottogruppo di soggetti con UNE rispetto a quelli senza UNE suffraga l'ipotesi di una correlazione fisiopatologica fra danno metabolico e neuropatia canalicolare del nervo ulnare.

Un altro dato emerso dallo studio è che la UNE è più spesso lieve o moderata, mai severa o estrema (Figura 2) ed è spesso asintomatica, così come la CTS è risultata

asintomatica in circa un terzo dei pazienti in precedenti studi⁽⁵⁻²³⁾. Tale dato pare essere congruo con l'ipotesi che un danno preesistente, causato dall'insulto metabolico, a livello della porzione prossimale del nervo o un innalzamento della soglia delle fibre sensitive, possa rendere i pazienti diabetici meno propensi a sviluppare la sintomatologia clinica disestesico-parestesica rispetto ai soggetti non diabetici⁽²¹⁻²³⁾.

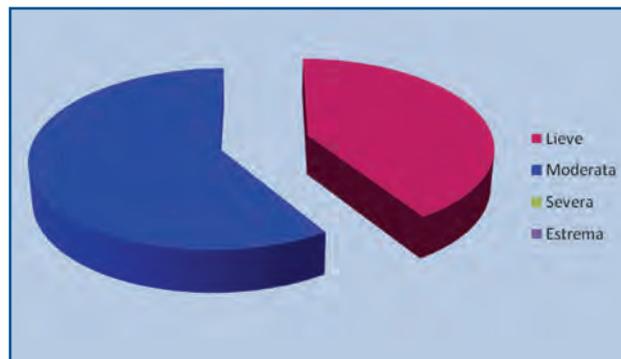


Figura 2. Stadiazione della UNE⁽¹⁹⁾. Il 41% dei pazienti presentava una UNE "Lieve", il 59% "Moderata"; nessun paziente presentava UNE "Severa" o "Estrema".

Il coinvolgimento del nervo ulnare nel campione studiato appare frequente anche nei pazienti che non presentano una neuropatia da intrappolamento, ma che mostrano comunque un'alterazione della componente sensitiva del nervo ulnare, come riduzione dell'ampiezza del SAP e della VCS già nel tratto polso-sotto il gomito, in accordo con precedenti studi⁽⁵⁾. In particolare, una riduzione dell'ampiezza del SAP del nervo ulnare, indipendentemente dalla presenza d'intrappolamenti, è stata riscontrata nel 52% del campione, mentre un ipovoltaggio del SAP del nervo surale è stato rilevato solo nel 29% (Figura 3). In pratica, si è osservata una sorta di dissociazione fra le alterazioni sensitive agli arti superiori ed inferiori, ovvero un pattern "SAP ulnare alterato/SAP surale normale" è stato riscontrato nel 34% dei soggetti studiati. Questi dati suggeriscono un coinvolgimento elettivo delle conduzioni nervose sensitive agli arti superiori, rispet-

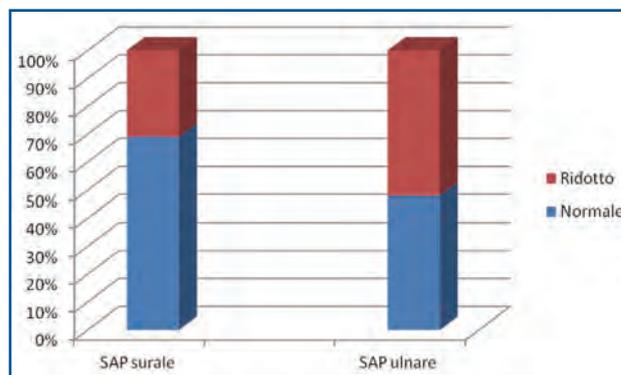


Figura 3. Confronto della frequenza della riduzione del SAP del n. surale e del n. ulnare.

to a quelle agli arti inferiori. Poiché in un precedente studio⁽²⁴⁾ il pattern "abnormal median-normal sural sensory response" è stato documentato in una elevata percentuale di soggetti affetti da neuropatia demielinizzante acuta, si ipotizza che esso rifletta un coinvolgimento della porzione distale del nervo. In accordo con tale ipotesi, il pattern "SAP ulnare alterato/SAP surale normale" potrebbe essere interpretato come un segno precoce di sofferenza delle fibre mieliniche distali, più suscettibili all'ischemia, che vengono esplorate studiando la conduzione sensitiva di routine dei nervi mediano e ulnare, a differenza di quanto accade con la VCS del nervo surale e peroneo agli arti inferiori, che sono registrate in un tratto più prossimale del nervo.

Pertanto, sulla base dei risultati del presente e di precedenti lavori⁽⁵⁾, peraltro da confermare in futuri studi controllati su popolazioni più ampie, le conduzioni nervose sensitive e motorie agli arti superiori appaiono particolarmente utili ai fini della diagnosi della neuropatia diabetica, e verosimilmente meritevoli, a nostro avviso, di essere valutate nei protocolli di stadiazione della malattia diabetica che prevedono spesso l'esame elettro-neurografico limitato agli arti inferiori.

Infine, sotto l'aspetto più prettamente clinico, lo studio conferma l'utilità del DNI proposto da Feldman e coll⁽¹⁴⁾ come strumento di screening della neuropatia diabetica, evidenziando una elevata concordanza con i risultati dei NCS, già documentata da precedenti lavori⁽²⁵⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

Gli autori ringraziano lo staff dei tecnici di Neurofisiopatologia della Neurologia dell'Ospedale Guglielmo da Saliceto di Piacenza: R. Carrà, F. Geraci, L. Mazza, I. Musi, P.L. Sgromo.

BIBLIOGRAFIA

- Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 11:21-32, 1988.
- Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39:1337-1384, 1996.
- Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 114:1167-75, 2003.
- Sinnreich M, Taylor BV, Dick JB. Diabetic Neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *The Neurologist* 11:63-79, 2005.
- Rota E, Quadri R, Fanti E, et al. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 10:348-53, 2005.
- Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 25(3):565-9, 2002.
- Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Investigators. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 33:2648-53, 2010.
- Schady W, Abuaisha B, Boulton AJ. Observations on severe ulnar neuropathy in diabetes. *J Diabetes Complications* 12:128-32, 1998.
- Acosta JA, Hoffman SN, Raynor EM, et al. Ulnar neuropathy in the forearm: A possible complication of diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 28:40-5, 2003.
- Imada M, Misawa S, Sawai S, et al. Median-radial sensory nerve comparative studies in the detection of median neuropathy at the wrist in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 118:1405-9, 2007.
- Vahdatpour B, Raissi GR, Hollisaz MT. Study of the ulnar nerve compromise at the wrist of patients with carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 47:183-6, 2007.
- Mondelli M, Aretini A, Rossi S. Ulnar neuropathy at the elbow in diabetes. *Am J Phys Med Rehabil* 88:278-85, 2009.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24:S5-S20, 2001.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17:1281-1289, 1994.
- Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK et al. American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Neurology; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 11;58:1589-92, 2002.
- Giannini F, Cioni R, Mondelli M, et al. A new clinical scale of carpal tunnel syndrome: validation of the measurement and clinical-neurophysiological assessment. *Clin Neurophysiol* 113:71-7, 2002.
- American Association of Electrodiagnostic Medicine, Campbell WW. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Practice parameter for electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve Suppl.*8:S171-205, 1999.
- Preston DC and Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. *Clinical-Electrophysiological Correlations*. Butterworth-Heinemann, 1998.
- Padua L, Aprile I, Mazza O, et al. Neurophysiological classification of ulnar entrapment across the elbow. *Neurol Sci* 22:11-6, 2001.
- Comi G, Lozza L, Galardi G, et al. Presence of carpal tunnel syndrome in diabetics: effect of age, sex, diabetes duration and polyneuropathy. *Acta Diabetol Lat* 22:259-62, 1985.
- Albers JW, Brown MB, Sima AAF, Green DA. Frequency of median mononeuropathy in patients with mild diabetic neuropathy in the early diabetes intervention trial (EDIT). *Muscle Nerve* 19:140-146, 1996.
- Vahdatpour B, Maghroori R, Mortazavi M, Khosrawi S. Evaluation of Ulnar neuropathy on hemodialysis patients. *J Res Med Sci* 17:905-10, 2012.
- Çeliker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 36:29-35, 1996.
- Bromberg MB, Albers JW. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve* 16:262-6, 1993.
- Rota E, Quadri R, Fanti E, et al. Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract* 76:152-4, 2007.

Saxagliptin: un tocco di classe per modulare la pressione arteriosa



A. Gatti¹, D. Carleo²

adrianogatti@libero.it

¹ ASL Napoli 1 Centro, PO San Gennaro, UOC di Malattie del Metabolismo; ² Centro di Diabetologia, Napoli 2 Nord

Parole chiave: Saxagliptin, DPP4-I, Iper-tensione arteriosa, Ossido nitrico

Key words: Saxagliptin, DPP4-I, Arterial hypertension, Nitric Oxide

Riassunto

Nei diabetici di tipo 2 è difficile da controllare la pressione sanguigna. È importante capire se i nuovi trattamenti per il diabete, per esempio quelli basati su sistema delle incretine, possono avere anche effetti secondari di fuori del controllo glicemico. Recentemente i DPP4-I si sono resi disponibili come una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti orali per il trattamento del diabete di tipo 2.

L'ipoglicemia e il sovrappeso sono noti come importanti fattori predittori d'ipertensione arteriosa nei diabetici. I DPP4-I mostrano un basso tasso di eventi ipoglicemici e un effetto neutro sul peso. Tali vantaggi si trasformano in un effetto benefico sul sistema cardiovascolare. Inoltre anche altri meccanismi sono probabilmente coinvolti nell'effetto vascolare delle incretine, compreso quello sulla vasodilatazione endoteliale NO-dipendente.

Nel nostro studio retrospettivo osservazionale abbiamo voluto valutare l'effetto di un DPP4-I, il Saxagliptin, sulla pressione arteriosa in un gruppo di diabetici tipo 2.

Materiali e metodi. Il nostro studio ha coinvolto 60 pazienti diabetici tipo 2 studiati in modo retrospettivo. Dati clinici antropometrici ed esami del sangue di questi pazienti sono stati registrati per 12 mesi prima di iniziare la terapia con Saxagliptin (T-12), al momento di iniziare la terapia (T0) e dopo 12 mesi di terapia (T+12). Durante l'osservazione terapia antipertensiva in atto non è cambiata.

Risultati. I risultati hanno evidenziato un incremento della pressione sistolica e media da T-12 a T0. Sorprendentemente, durante l'ultimo periodo di osservazione (T0/T+12 mesi) le pressioni sistoliche e medie sono state ridotte anche se in misura diversa. La spiegazione di questo effetto del Saxagliptin sulla pressione sanguigna potrebbe essere attribuibile all'aumentata produzione di NO endoteliale, in modo simile a quanto dimostrato a livello glomerulare e dell'endotelio aortico sperimentalmente da Mason nel ratto.

Conclusioni. L'efficacia di Saxagliptin sul controllo glicemico è ben riconosciuto, quello che per gli autori è nuovo è l'effetto additivo sulla pressione sanguigna. Questo studio è retrospettivo e ha coinvolto un piccolo campione di pazienti. Altri studi sono necessari per chiarire l'effetto degli inibitori DPP4 sulla pressione sanguigna.

Summary

In type 2 diabetics, it is difficult to control blood pressure. It is important to understand if the new treatments for diabetes, for instance those based on incretin system, may have also ancillary effects beyond glucose control. Recently DPP4-I became available as a new class of oral hypoglycemic agents for treatment of Type 2 Diabetes.

Hypoglycaemia and overweight are known as important predictor factors of increase of blood pressure in diabetics. DPP4-I show a low rate of hypoglycaemic events and a neutral effect on weight. These advantages may turn as a beneficial effect on cardiovascular system. Furthermore also other mechanisms are suggested to be involved in the vascular effect of incretins, including effect on endothelial NO- dependent vasodilation.

In our observational retrospective study, we aimed to evaluate the effect of a DPP4-I, Saxagliptin, on blood pressure in a group of type 2 diabetics.

Materials and methods. Our study involved 60 type 2 diabetic patients studied in a retrospective way. Anthropometric clinical data and blood tests of this patients were recorded for 12 months prior to initiation of therapy with Saxagliptin (T-12), at the time of the started therapy (T0) and after 12 months of therapy (T+12). During the observation, antihypertensive used therapy did not change.

Results. The results show a little increase in systolic/diastolic and media blood pressure from T-12 to T0. Unexpectedly, during the last observation period (T0/T+12 months) systolic/diastolic and mean pressure are reduced although to varying degrees. The explanation of this effect of Saxagliptin on blood pressure may be attributable to the increased endothelial production of NO, in a similar way as shown in glomerular endothelium and aortic experimentally by Mason in the rat.

Conclusions. The efficacy of Saxagliptin on glycaemic control is well acknowledged, for the authors what is new is the additive effect on blood pressure. This study is retrospective and involved a small sample of patients. Further studies are needed to clarify the effect of DPP4 inhibitors on blood pressure.

Nei diabetici di tipo 2 un costante controllo della pressione arteriosa è difficile. È importante comprendere se i nuovi trattamenti ipoglicemizzanti, specialmente se agiscono sul sistema incretinico, possano avere effetti ancillari oltre l'azione normoglicemizzante. Recentemente i DPP4-I sono diventati disponibili sotto forma di una nuova classe di agenti per il trattamento dei diabetici di tipo 2.

Saxagliptin è un inibitore dei DPP-4, può essere utilizzato in associazione con Metformina, Sulfanilurea, Glitazoni e Insulina⁽¹⁻³⁾, inoltre può essere utilizzato anche nei pazienti anziani⁽⁴⁾ e con danno renale⁽⁵⁾. Tutti sappiamo quanto gli episodi ipoglicemici e l'incremento del peso corporeo siano importanti fattori predittori di rialzi pressori nei pazienti diabetici. Uno dei vantaggi della terapia con i DPP4-I è la bassa incidenza di eventi ipoglicemici e un effetto neutro sul

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

peso corporeo⁽⁶⁻⁸⁾. Questi vantaggi possono certamente essere utili anche sul sistema cardiovascolare. Inoltre anche altri meccanismi hanno suggerito un possibile coinvolgimento nell'effetto cardiovascolare delle incretine, compresi l'azione sulla vasodilatazione endoteliale NO-dipendente.

In questa nostra osservazione retrospettiva abbiamo voluto valutare gli effetti di uno dei DPP4-I, il Saxagliptin, sulla pressione arteriosa in un gruppo di diabetici di tipo 2.

Materiali e metodi

Abbiamo selezionato in modo retrospettivo tutti i diabetici di tipo 2 in terapia con Saxagliptin che sono transitati per il nostro Centro Diabetologico di Riferimento dell'ASL Napoli 1 Centro nel corso del 2011 e abbiamo selezionato 60 pazienti con associata solo terapia con metformina. Tutti i dati necessari sono stati estrapolati da quelli memorizzati routinariamente nella cartella clinica elettronica Eurotouch versione 10 di cui siamo dotati.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla raccolta anamnestica, misurazione dei rilievi obiettivi (altezza, peso e BMI) e al prelievo ematico per determinare la glicemia e l'HbA1c. Tali parametri sono stati rilevati 12 mesi prima di iniziare la terapia con Saxagliptin (T-12 mesi), al momento di iniziare la terapia (T0) e 12 mesi dopo l'inizio della terapia (T+12 mesi). Durante l'intera osservazione la terapia antiipertensiva in atto non subiva modifiche.

I campioni di sangue sono stati raccolti dopo il prescritto digiuno notturno e sono stati esaminati con analizzatori semi automatici in uso presso il nostro ospedale usando kit commerciali. Le misure antropometriche (altezza e peso) sono state raccolte senza scarpe e con abiti minimi e leggeri come previsto dai protocolli internazionali, sono state misurate due volte riportando la media delle due rilevazioni, con un'approssimazione di 0.1 Kg per il peso e di 0,5 cm per le

Tabella 1. Età e durata (Media ±DS) della malattia nella popolazione in toto e divisa per sesso (range in anni).

	Tutti (n. 60)		M (61.1%)		F (38.9%)	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Età (41-73)	63.23	8.56	61.46	8.84	66.09	7.40
Durata malattia (2-28)	12.32	8.03	12.16	6.62	12.57	10.06

altre misure. Abbiamo quindi calcolato il BMI (Kg/m²). La pressione arteriosa è stata rilevata con apparecchio a mercurio, con bracciale d'ideonea larghezza, eseguendo tre misurazioni del paziente seduto e posto in condizioni ambientali e psicologiche ottimali, registrando quindi il valore medio. I dati sono stati esposti come media ± deviazione standard.

Risultati

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche relative all'età anagrafica e alla durata della malattia diabetica della popolazione in toto e divisa per sesso. La tabella 2 e la figura 1 riportano le dosi di metformina assunte nella tre fasi dell'osservazione. Nella tabella 3 sono esposti i valori dei rilievi antropometrici e laboratoristici nel corso delle tre fasi della rilevazione e delle relative differenze. I dati glicemici e dell'HbA1c della nostra popolazione nelle tre diverse fasi di rilevazione confermano ampiamente l'efficacia del Saxagliptin nella terapia del diabete (Tabella 4 – Figura 2). È noto che i DPP4-I non interferiscono con il peso corporeo e con il BMI, la tabella 5 e la figura 3 confermano l'azione neutra del Saxagliptin su tali parametri.

Abbiamo trovato un aumento della pressione sistolica di 2,97 mmHg da T-12 a T0, nello stesso periodo la pressione diastolica del sangue e la pressione arteriosa

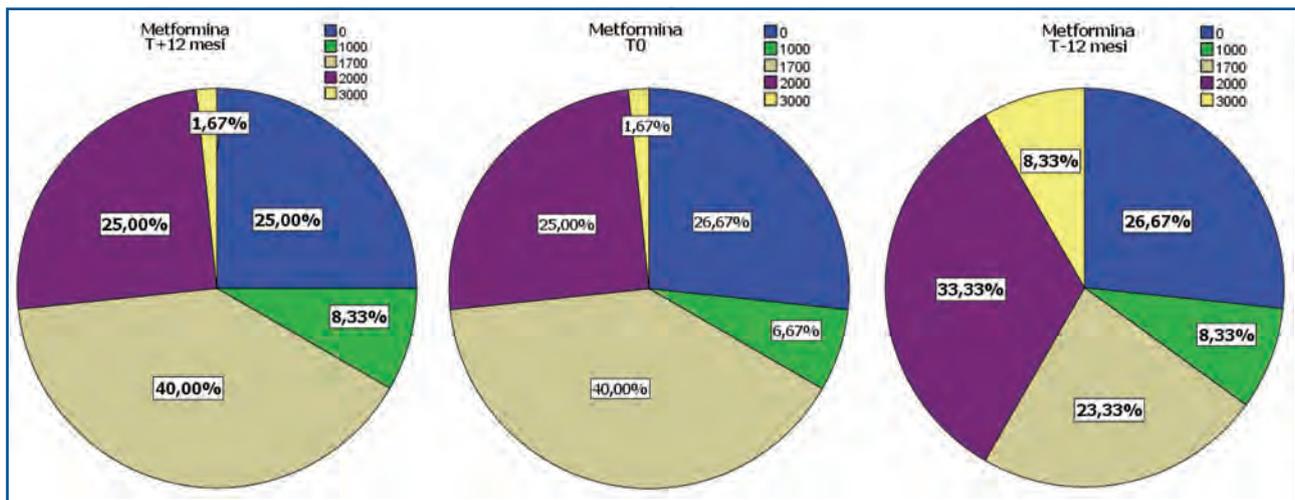


Figura 1. Diversa distribuzione con metformina nelle tre fasi dell'osservazione.

Tabella 2. Diversa distribuzione della terapia con metformina nelle tre fasi dell'osservazione.

Metformina mg	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
0	16	26,7	16	26,7	15	25,0
1000	5	8,3	4	6,7	5	8,3
1700	14	23,3	24	40,0	24	40,0
2000	20	33,3	15	25,0	15	25,0
3000	5	8,3	1	1,7	1	1,7

Tabella 3. Andamento dei rilievi antropometrici e laboratoristici nelle 3 fasi dell'osservazione, e relative differenze.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Peso (Kg.)	75,23	12,03	74,74	11,56	75,00	12,29
Differenza peso (kg.)			-0,50	2,47	0,58	3,13
BMI (kg/cm ²)	28,27	3,99	28,14	3,89	28,18	3,90
Differenza BMI (kg/cm ²)			-0,14	0,98	0,02	1,16
Glicemia (mg/dl)	157,90	41,42	167,20	47,75	151,68	37,90
Differenza glicemia (mg/dl)			7,70	56,79	-16,72	49,48
HbA1c (%)	7,94	1,43	8,25	1,59	7,56	1,27
Differenza HbA1c (%)			0,31	1,22	-0,70	1,44
Pressione Arteriosa Media (mmHg)	102,17	9,26	104,21	11,55	100,42	7,01
Differenza Pressione Media (mmHg)			1,67	14,19	-3,79	11,97
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	127,67	12,40	130,92	16,35	124,17	10,70
Differenza Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)			3,17	18,80	-6,67	18,33
Pressione Arteriosa Diastolica (mmHg)	78,08	6,11	78,50	7,61	76,83	6,10
Differenza Press. Arteriosa Diastolica (mmHg)			0,75	8,92	-1,67	8,57

Tabella 4. Andamento della glicemia media (mg/dl) e dell'HbA1c (%) nelle 3 fasi dell'osservazione.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Glicemia (mg/dl)	157,90	41,42	167,20	47,75	151,68	37,90
HbA1c (%)	7,94	1,43	8,25	1,59	7,56	1,27

media sono incrementate rispettivamente di 0,58 mmHg e 1,45 mmHg. Inaspettatamente durante l'ultimo periodo di osservazione (T +12 mesi) la pressione sistolica ha mostrato una riduzione di 7,54 mmHg, la pressione diastolica è stata ridotta di 2,01 mmHg e di conseguenza si rilevava una riduzione della pressione arteriosa media di 1,43 mmHg (Figura 4 e Tabella 6). Era anche molto interessante notare come la pressione differenziale, misurata come differenza tra pressione sistolica e diastolica, e che è nota per essere un predittore indipendente di malattia cardiovascolare nei soggetti ipertesi e diabetici, sia risultata aumentata di 2.84 mmHg da T-12 mesi a T0, ridotta di 5.09 mmHg da T0 a T+12 mesi. La spiegazione di questo effetto del Saxagliptin sulla pressione sanguigna potrebbe

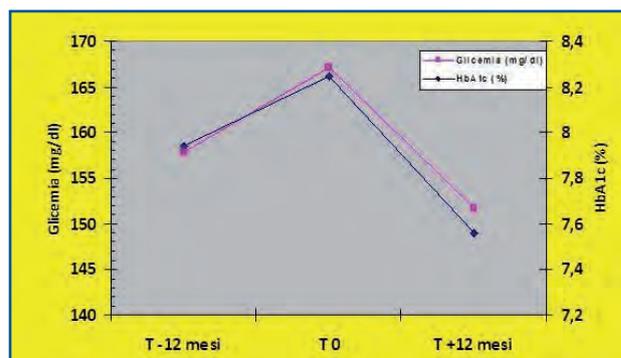


Figura 2. Andamento della glicemia media (mg/dl) e dell'HbA1c (%) nelle tre fasi dell'osservazione.

Tabella 5. Variazioni del peso corporeo (kg) e del BMI (kg/cm²) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Peso (kg.)	75,23	12,03	74,74	11,56	75,00	12,29
BMI (kg/cm ²)	28,27	3,99	28,14	3,89	28,18	3,90

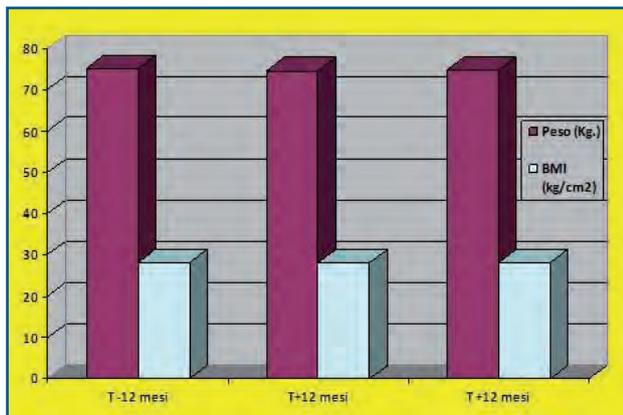


Figura 3. Variazioni del peso corporeo (kg) e del BMI (kg/m²) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

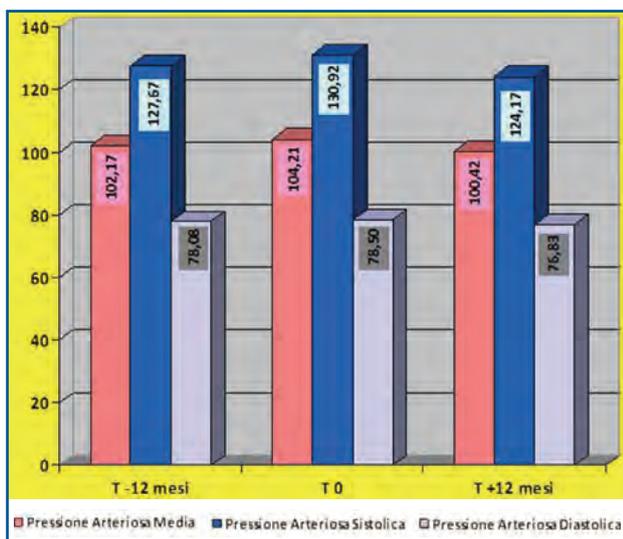


Figura 4. Variazioni delle medie delle pressioni arteriose sistolica/diastolica/media (mmHg) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

Tabella 6. Variazioni delle pressioni arteriose sistolica, PAS; diastolica, PAD; media, PAM (mmHg) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

	T -12 mesi		T 0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
PAM (mmHg)	102,17	9,26	104,21	11,55	100,42	7,01
PAS (mmHg)	127,67	12,40	130,92	16,35	124,17	10,70
PAD (mmHg)	78,08	6,11	78,50	7,61	76,83	6,10

essere simile a quanto sperimentalmente dimostrato da Mason nel ratto⁽⁹⁻¹⁰⁾, secondario all'effetto stimolante la produzione di NO a livello glomerulare e aortica e dovuta all'effetto inibitorio sui livelli di perossinitrito (ONOO⁻).

Conclusioni

L'efficacia del Saxagliptin sul controllo glicemico è ben conosciuta, quello che per gli Autori è nuovo è l'effetto additivo sulla pressione sanguigna, soprattutto con la differenziale noto fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Questo studio è retrospettivo e ha coinvolto un piccolo campione di pazienti. Altri studi sono necessari per chiarire l'effetto di DPP4 inibitori sulla pressione sanguigna.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. *Drugs*. 72:229-48. doi: 10.2165/11208160-000000000-00000, 2012.
2. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*. 28:513-23. doi: 10.1185/03007995.2012.665046. Epub Mar 1, 2012.
3. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*. 67:307-16, 2013.
4. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederick R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 8:419-30. doi: 10.2147/CIA.S41246. Epub Apr 16, 2013.
5. Scheen AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Mar; 8:383-94. doi: 10.1517/17425255.2012.658771. Epub Feb 8, 2012.
6. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jan;12(1):103-9. doi: 10.1517/14740338.2013.741584. Epub Nov 9, 2012.
7. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr; 35:159-72. doi: 10.1007/s11096-012-9729-9. Epub Dec 22, 2012.
8. Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 94:217-24, 2011.
9. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J Atheroscler Thromb*. 18:774-83, 2011.
10. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition With Saxagliptin Enhanced Nitric Oxide Release and Reduced Blood Pressure and sICAM-1 Levels in Hypertensive Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 60:467-73, 2012.

Iperuricemia e cardiopatia ischemica: casualità o causalità



A. Gatti¹, D. Carleo²

adrianogatti@libero.it

¹ ASL Napoli 1 Centro, PO San Gennaro, UOC di Malattie del Metabolismo; ² Centro di Diabetologia, Napoli 2 Nord

Parole chiave: Iperuricemia, Cardiopatia ischemica, Ossido Nitrico

Key words: Hyperuricemia, Coronary Heart Disease, Nitric Oxide

Riassunto

È noto che la prevalenza dell'iperuricemia aumenta con l'età e interessa tutta la popolazione a causa delle mutate abitudini alimentari, non sempre igieniche. Brook recentemente ha rilevato come la SM, i comuni fattori di rischio CV e l'alterazione dei markers dell'infiammazione siano associati all'iperuricemia, ipotizzando un ruolo attivo nel determinare l'arteriosclerosi e la cardiopatia ischemica.

In quest'osservazione abbiamo voluto verificare la prevalenza dell'associazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica in una popolazione di diabetici di tipo 2 e il possibile nesso di causalità. La presenza di quest'associazione potrebbe determinare alterazioni dell'NO e della disfunzione endoteliale, e quindi causare una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche dei diabetici di tipo 2 ricoverati negli ultimi 5 anni presso il nostro reparto di Diabetologia. La popolazione in esame era composta di 2833 diabetici di tipo 2, 1442 (50.2%) donne, l'età media era di 63.64±10.35 anni con il 48.1% di età > di 65 anni ed il 14.1% con oltre 75 anni, il 55.2% era obeso, il 71.5% era iperteso, il 14.4% aveva già subito un documentato IM.

Risultati e Discussione. i risultati confermano come la presenza d'iperuricemia sia associata con un rischio cardiovascolare 1.76 volte maggiore di IM (OR=1,76; IC: 1,408-2,196; p<0.0001). Recentemente altri AA hanno dimostrato l'interferenza dell'iperuricemia cronica con il metabolismo dell'NO determinando una disfunzione endoteliale, riducendo la vasodilatazione endotelio-mediata con conseguente ridotto flusso ematico anche a livello coronarico.

Conclusioni. Secondo le raccomandazioni EULAR è opportuno raggiungere il target di uricemia (<6 mg/dl), tale risultato si associa a benefici effetti sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. Nella nostra casistica riteniamo che il valore target debba essere ridotto a 5,6 mg/dl nei diabetici, valore che nella nostra popolazione ha fatto da cut-off per la contemporanea presenza di CHD, obiettivo da raggiungere con opportuna terapia dietetica e farmacologica, agendo così

positivamente sul metabolismo dell'NO, sulla funzione endoteliale, sull'inibizione dell'attivazione delle citochine pro-infiammatorie, tutte causa d'incremento della morbilità e della mortalità CV.

Summary

It is known that the prevalence of hyperuricemia increases with age and affects the entire population because of changes in eating habits, not always hygienic. Brook has recently found that the MS, the common cardiovascular risk factors and alteration of inflammatory markers are associated with hyperuricemia, assuming an active role in determining arteriosclerosis and coronary heart disease (CHD).

In this observation, we wanted to verify the prevalence of the association between hyperuricemia and CHD in a cohort of type 2 diabetics and the possible causal link. The presence of this association could determine alterations of NO and endothelial dysfunction, and therefore causes increased cardiovascular morbidity and mortality.

Materials and Methods. We retrospectively reviewed the medical records of type 2 diabetes patients hospitalized in the last 5 years at our department of Diabetology. The study population was composed of 2,833 type 2 diabetics, 1442 (50.2%) women, mean age was 63.64 ± 10.35 years with 48.1% aged > 65 years and 14.1% with over 75 years. The 55.2% were obese, 71.5% had hypertension, 14.4% had already undergone the one documented MI.

Results and Discussion. the results confirm that the presence of hyperuricemia is associated with a cardiovascular risk 1.76 times greater MI (OR = 1.76, CI: 1.408 to 2.196, p < 0.0001). Recently, other authors have demonstrated the interference of chronic hyperuricemia on metabolism of NO resulting in endothelial dysfunction, reducing the endothelium-mediated resulting, in reduced blood flow even in the coronary.

Conclusions. According to the EULAR recommendations we should reach the target serum uric acid (<6 mg/dl), this result is associated with beneficial effects on the control of cardiovascular risk factors. In our observation, we believe that the target value should be reduced to 5.6 mg/dl in diabetics, the value that in our population has been the cut-off for the simultaneous presence of CHD. This is an objective to be achieved with appropriate dietary and pharmacological therapy, thus acting positively on the metabolism of NO on endothelial function, inhibition of the activation of pro-inflammatory cytokines. It is causing of increase in cardiovascular morbidity and mortality.

La prima descrizione dell'iperuricemia è attribuibile a Ippocrate che la descrisse come una malattia che rendeva impossibile la deambulazione e la correlò con gli stili di vita, definendola "artrite dei ricchi". Oggi sappiamo che la prevalenza dell'iperuricemia aumenta con l'età, infatti negli uomini ultra 65enni abbiamo una prevalenza del 7% e nelle donne di età superiore agli 85 anni la prevalenza è del 3%^(1,2). Negli ultimi anni l'iperuricemia interessa tutta la popolazione a causa delle mutate e non sempre igieniche abitudini alimentari, con la diffusione capillare dell'obesità spesso anche in età scolare, con la maggiore sopravvivenza, a causa del-

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

la coesistenza di comorbidità cardiovascolari e renali che comportano l'uso di numerosi farmaci che provocano frequenti interazioni note e meno note⁽³⁾. Brook in una recente pubblicazione⁽⁴⁾ ha rilevato come l'85% di chi ha l'iperuricemia soffre anche d'ipertensione arteriosa, il 45% d'iperlipemia, il 30% di cardiopatia ischemica, il 25% di diabete mellito, il 60% di sindrome metabolica. Altri AA⁽⁵⁻⁷⁾ hanno evidenziato come l'aumento dell'acido urico spesso sia associato ad alterazione dei classici markers dell'infiammazione, ipotizzando un collegamento tra iperuricemia e arteriosclerosi. Ruggerio e coll. hanno confermato l'associazione tra iperuricemia e fattori di rischio dell'arteriosclerosi riscontrando in una coorte di popolazione generale iperuricemia alterazione della PCR, dell'Interleuchina 6 e del numero dei neutrofili⁽⁸⁾. Nel corso degli anni numerosi AA si sono chiesti quale fosse il collegamento tra l'iperuricemia, la cardiopatia ischemica (CHD) e la sindrome metabolica (SM) nei suoi diversi elementi. Quinones⁽⁹⁾ ha evidenziato come l'iperinsulinemia conseguente all'insulino-resistenza possa inibire l'escrezione urinaria dell'acido urico, tale effetto peraltro è compensato in parte dall'aumentata uricosuria che accompagna la glicosuria⁽¹⁰⁾. Queste considerazioni rendono più che mai opportuno un monitoraggio dei livelli di acido urico quando si proceda con una valutazione del rischio cardiovascolare di un paziente, soprattutto se diabetico e/o obeso e indipendentemente dalla presenza di calcificazioni coronariche^(11,12).

È noto che la perdita di peso determinata dalla chirurgia bariatrica e/o dall'uso di anoressizzanti migliora la sensibilità insulinica e riduce l'iperuricemia, effetto in parte anche conseguente al ridotto introito calorico e alimentare⁽¹³⁾. Quanto precedentemente riportato non spiega però la riduzione dell'iperuricemia dopo l'intervento di asportazione chirurgica del tessuto adiposo⁽¹⁴⁾, dovuto verosimilmente a fattori endocrino metabolici direttamente connessi con l'eccesso di adiposità o la sua repentina riduzione.

Ciò premesso, nel presente lavoro gli AA hanno voluto verificare l'associazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica (CHD) in una popolazione di diabetici di tipo 2, ipotizzando che la maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare possa essere scatenata da valori aumentati di uricemia che riducono l'NO incrementando la disfunzione endoteliale⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Materiali e metodi

Sono state esaminate retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati negli ultimi 5 anni presso il nostro reparto di Malattie del Metabolismo. La popolazione in esame era composta da 2833 diabetici di tipo 2, (50,2% donne e 49,8 uomini - Tabella 1), la metà dei pazienti aveva oltre 20 anni di malattia diabetica (Figura 1), con età media di 63.64±10,35 anni, di cui il 48,1% di età > di 65 anni ed il 14,1% con

Tabella 1. Distribuzione di genere della popolazione.

	Frequenza	%
Donne	1442	50,9
Uomini	1391	49,1
Totale	2833	100,0

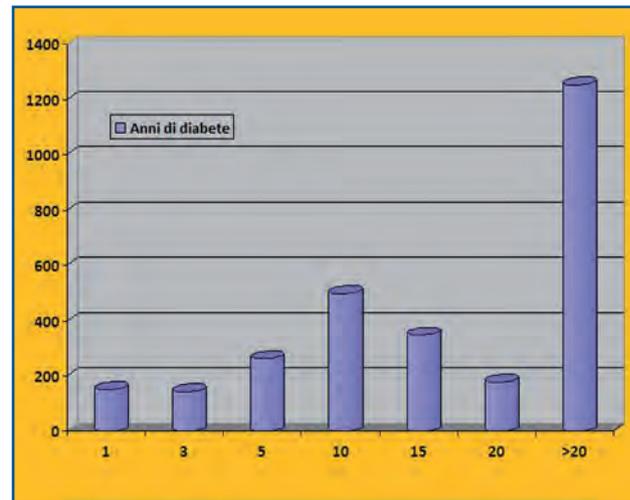


Figura 1. Distribuzione del numero di anni di malattia diabetica.

Tabella 2. Prevalenza dei 65enni e ultra 75enni nella popolazione.

	Età > 65 anni		Età > 75 anni	
	Frequenza	%	Frequenza	%
No	1471	51,9	2432	85,9
Si	1362	48,1	401	14,1
Totale	2833	100,0	2833	100,0

oltre 75 anni (Tabella 2), il 39% era in terapia ipoglicemizzante orale mentre il 51,3% era sottoposto a terapia insulinica (Tabella 3), il 55,2% era obeso (BMI medio 30.15±6.18), il 71,5% iperteso, il 14,4% aveva già subito un documentato IM (Tabella 4).

Tutti erano sottoposti a raccolta anamnestica con particolare attenzione a eventuali pregressi eventi ischemici documentati, alla misurazione dei parametri antropometrici (altezza, peso, BMI, PAS, PAD), alla valutazione della glicemia, HbA1c, uricemia, MDRD con i comuni analizzatori in uso presso il nostro ospedale, tutti i risultati sono esposti nella tabella 5.

Dalla casistica sono stati esclusi i pazienti con valori di creatininemia al ricovero superiori a 2,5 mg/dl.

Il 13% della popolazione era sottoposto a terapia diuretica e il 3% sotto trattamento con allopurinolo.

I risultati sono stati espressi come medie ± deviazione standard. L'Odds Ratio è stato applicato per valutare il rischio di ammalarsi di cardiopatia ischemica nella popolazione in esame, considerando come significativi valori di p < 0,05.

Tabella 3. Distribuzioni delle terapie ipoglicemicizzanti nella popolazione.

Terapia Diabete	Frequenza	%
Solo dieta	94	3,3
Orale	1106	39,0
Mista	180	6,4
Insulina	1453	51,3
Totale	2833	100,0

Risultati e Discussione

Nella tabella 4 sono riportati dettagliatamente i risultati che evidenziano come a parità di età anagrafica, di anni di malattia diabetica e dei parametri di compenso glico-metabolico al momento del ricovero, la presenza d'iperuricemia fosse associata con il rischio cardiovascolare, infatti, l'OR di 1.76 (IC: 1.408-2.196, $p < 0.0001$) indica che chi ha cronicamente un alto valore di acido urico ha un rischio 1.76 volte maggiore di cardiopatia ischemica rispetto a chi è normouricemico (Tabella 6). Nelle figure 2 e 3 è rappresentato l'andamento dei valori dell'OR calcolato per i diversi livelli di acido urico, è evidente un progressivo incremento del rischio cardiovascolare con

il progressivo aumento del livello dell'uricemia. Abbiamo pertanto cercato in letteratura il collegamento che unisse l'iperuricemia e la cardiopatia ischemica, abbiamo quindi riscontrato, come Khosla et al.^(18,19) avessero già dimostrato come l'iperuricemia cronica interferisca con il metabolismo dell'ossido nitrico (NO) determinando una disfunzione endoteliale, e che quest'ultima riduca la vasodilatazione endotelio-mediata con conseguente ridotto flusso ematico soprattutto a livello muscolo-scheletrico causa, a sua volta, di diminuita sensibilità insulinica. Il conseguente peggioramento della funzione endoteliale, secondario all'iperuricemia, comporta inoltre un aumento delle resistenze vascolari periferiche⁽¹⁸⁾ cui può contribuire anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce della media⁽²⁰⁾. Non è da sottovalutare, infine, l'attivazione di citochine pro-infiammatorie associate all'insulino-resistenza⁽²¹⁾ e inibente l'attività del recettore nucleare insulino-sensibilizzante PPAR-gamma⁽²²⁾.

Conclusioni

Secondo le raccomandazioni EULAR⁽²³⁾ è opportuno raggiungere il target di uricemia (<6 mg/dl), tale risultato si associa a benefici effetti sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sullo sviluppo di danno

Tabella 4. Medie e deviazioni standard dei dati antropometrici e dei valori ematochimici della popolazione nella sua totalità e divisa sulla base della presenza di un pregresso IMA.

IMA	Intera popolazione		No		Sì	
	2833	100%	2426	85.6%	407	14.4%
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Età (anni)	63,64	10,35	63,34	10,57	65,41	8,67
BMI (kg/m ²)	30,15	6,18	30,25	6,35	29,59	5,09
Peso (kg)	78,94	16,68	78,81	16,91	79,70	15,23
Circonferenza Addome (cm)	107,27	13,55	107,31	13,77	106,99	12,20
PA Sistolica (mmHg)	139,40	19,64	139,52	19,56	138,69	20,13
PA Diastolica (mmHg)	80,33	10,83	80,55	10,80	78,99	10,94
Anni di Diabete	16,57	8,65	16,38	8,71	17,68	8,18
Glicemia (mg/dl)	192,86	81,32	191,66	79,75	200,01	89,86
HbA1c (%)	8,15	2,84	8,08	2,83	8,59	2,86
Uricemia (mg/dl)	5,17	1,71	5,09	1,66	5,66	1,90
Creatininemia (mg/dl)	1,04	0,33	1,02	0,31	1,19	0,40
Cl Cre (ml/min/1.73 m ²)	68,15	21,33	69,07	20,80	62,68	23,58
Microalbuminuria (mg/l)	74,42	324,37	69,61	325,11	103,11	318,86
Proteinuria (mg/dl)	7,60	27,27	6,97	25,41	11,36	36,24

Tabella 5. Peculiarità della popolazione diabetica in studio.

	Iperuricemia > 6 mg/dl		Ipertensione arteriosa		BMI >=30		IMA pregresso	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
No	2090	73,8	808	28,5	1269	44,8	2426	85,6
Sì	743	26,2	2025	71,5	1564	55,2	407	14,4
Totale	2833	100,0	2833	100,0	2833	100,0	2833	100,0

Tabella 6. Andamento dell'Odds Ratio e dell'IC nei diversi livelli di acido urico.

IMA progressivo / Uricemia	4 mg/dl	5 mg/dl	6 mg/dl	7 mg/dl	8 mg/dl	9 mg/dl	10 mg/dl
OR	1.648	1.513	1.758	2.194	2.630	2.507	3.370
IC min	1.271	1.225	1.408	1.686	1.853	1.474	1.544
IC max	2.137	1.869	2.196	2.854	3.734	4.264	7.353
P<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.001

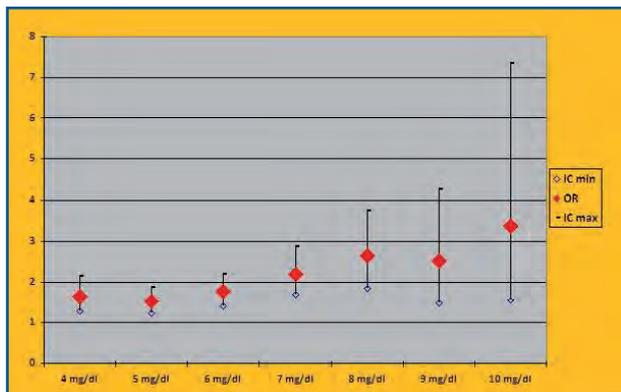


Figura 2. Andamento dell'Odds Ratio e dell'IC nei diversi livelli di acido urico.

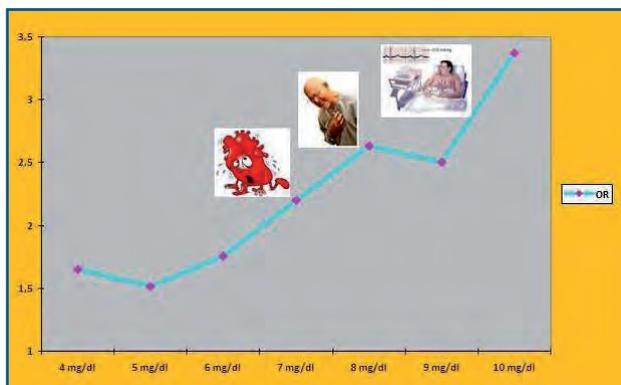


Figura 3. Rappresentazione dell'andamento di Odds Ratio e IC nei diversi livelli di acido urico.

cardiaco, vascolare e renale. Nella nostra osservazione riteniamo che il valore target debba essere rivisto al ribasso nei soggetti diabetici, intervenendo precocemente al riscontro di valori di 5.6 mg/dl di acido urico, valore che nella nostra popolazione ha fatto da cut-off per la contemporanea presenza di cardiopatia ischemica. La terapia per ridurre l'uricemia probabilmente migliorerebbe il metabolismo glico-metabolico, agendo a cascata sulla formazione dell'ossido nitrico, sulla funzione endoteliale con l'inibizione dell'attivazione delle citochine pro-infiammatorie, causa di tanti danni per l'intero organismo, agendo quindi positivamente sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al. Marche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of muscle-skeletal conditions in an Italian Population sample: results of a regional community-based study. *The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol.* 23:819-28, 2005.
2. De Leonardis F, Govoni M, Colina M, et al. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int.* 28:1-6, 2007.
3. Cherubini A, Cupido MG, Zengarini E. La gotta: una patologia spesso misconosciuta nell'anziano. *G. Gerontol.* 59:167-178, 2011.
4. Brook RA, Frsytte A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin.* 26:2813-21, 2010.
5. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2007; 20 (1): 83-89.
6. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 27:1174-1181, 2006.
7. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 25:39-42, 2005.
8. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 27:1174-1181, 2006.
9. Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 268: E1-E5, 1995.
10. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol.* 127:321-336, 1988.
11. Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens.* 22:605-610, 2004.
12. Santos RD, Nasir K, Orakzai R, et al. Relation of uric acid levels to presence of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in men free of symptomatic myocardial ischemia with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 99:42-45, 2007.
13. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arc Intern Med.* 160:2185-2191, 2000.
14. Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L, et al. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large volume liposuction treatment. *Horm Metab Res.* 34:446-449, 2002.
15. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 29:635-639, 1998.
16. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular

- and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
17. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22: 79-82, 2006.
 18. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
 19. Carleo R, Fuccio F, Petrella F, Aliperta D, Bonavita M, Gobbo M, Carleo D, Gatti A. Valutazione della risposta dell'acido urico allo stress glico-ossidativo nella polineuropatia periferica in soggetti NIDDM. *Quad Med Chir* 15 (2), 1999.
 20. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin angiotensin system. *J Hypertens.* 26:269-275, 2008.
 21. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 293:C584-C596, 2007.
 22. Cheung KJ, Tzamei I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR-gamma activity. *Cell Metab.* 5:115-128, 2007.
 23. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65:1312-24, 2006.
 24. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 29:635-639, 1998.
 25. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 61:225-232, 2009.
 26. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 22:79-82, 2006.

Efficacia e fenotipo elettivo di liraglutide: esperienza campana a medio termine



E. Martedì¹, M.R. Improta², F. Nappo¹, G. D'Alessandro³, L. Improta⁴

emimarte@fastwebnet.it

¹ AID Portici ASL NA3Sud; ² AID Torre Annunziata ASL NA3Sud; ³ DS 53 ASL NA3Sud; ⁴ DS 59 ASL NA3Sud

Parole chiave: Diabete mellito, Liraglutide, Agonista del GLP 1
Key words: Diabetes mellitus, Liraglutide, GLP 1 agonist

Riassunto

Liraglutide ha dimostrato una significativa azione sul controllo glicemico, effetti positivi sulla massa e funzionalità delle cellule beta, capacità di indurre calo ponderale e sicurezza sul rischio ipoglicemico.

Scopo: effettuare un'analisi dei dati di efficacia in una coorte di 85 pazienti diabetici. Metodi: sono stati valutati i principali parametri metaboliche antropometrici al baseline e dopo 8 mesi di trattamento. Liraglutide è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in atto o usata in sostituzione di un altro farmaco. Risultati: a 8 mesi si riducono significativamente: HbA1c -1.3%, IMC -1,5 Kg/m² e CV -4 cm (p<0.001). L'efficacia è stata indipendente dalla durata di malattia: HbA1c 7% e 6.7% con storia di diabete ≤ 5 e >5 anni, rispettivamente. Abbiamo valutato la percentuale di pazienti a target ADA per l'HbA1c (<7%) al follow-up in relazione alla terapia al baseline: 29.4% in terapia con metformina, 27% con metformina + altro IO diverso da sulfoniluree, 17.6% con metformina+SU+altro IO, 16.4% con metformina + SU, 9.4% con altro IO. Conclusioni: nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina.

Summary

Liraglutide has shown a significant effect on glycemic control, positive effects on mass and beta cell function, ability to induce weight loss and safety on hypoglycaemic risk. Aim: to carry out an analysis of the efficacy data in a cohort of 85 patients. Methods: we evaluated the main metabolic and anthropometric parameters at the baseline and after 8 months of treatment. Liraglutide has been added to the hypoglycemic therapy or used in place of another drug. After 8 months it reduced significantly: HbA1c-1.3%, IMC-1.5 Kg/m² and CV-4 cm (p < 0.001 for everyone). The effect was independent of the duration of illness: HbA1c 7% and 6.7% with a history of diabetes ≤5 and > 5 years respectively. We assessed the proportion of patients at ADA target for HbA1c (<7%) at the follow up vs therapy at baseline: 29.4% of patients in therapy with metformin, 27% with metformin + another OAD different from sulphonylureas (SU), 17.6%, with metformin + SU + other OAD, 16.4% with metformin + SU, 9.4%, another OAD. Results: Although better results were obtained in patients with short duration of illness, preferably treated with metformin, equally satisfactory results were achieved in patients with disease duration longer than 5 years, treated with oral hypoglycemic agents associations and/or with insulin.

Introduzione

Gli algoritmi terapeutici nel diabete mellito tipo 2 raccomandano una personalizzazione della terapia ipoglicemizzante successivamente al fallimento da metformina⁽¹⁾, impegnando il diabetologo a scegliere il farmaco che possa correggere simultaneamente più difetti metabolici tipici della patologia. Il diabete, infatti, va considerato non più come una malattia causata solo dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica ma come un disordine complesso che include il difetto della secrezione insulinica delle beta-cellule, l'aumentata gluconeogenesi epatica, il ridotto uptake del glucosio a livello muscolare, l'alterata secrezione del glucagone dal-

le alfa-cellule e dei ormoni incretinici glucagon-like peptide (GLP-1) e glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), presenti nella mucosa intestinale. Nel corso degli ultimi anni, la migliore comprensione della fisiopatologia del diabete mellito tipo 2 ha condotto allo sviluppo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti⁽²⁾, che agiscono sull'asse incretinico, tra cui Liraglutide, analogo del GLP-1, che ha ricevuto una crescente attenzione sia perché in grado di ridurre l'iperglicemia, sia perché sembra promuovere in vitro la crescita, la differenziazione e la sopravvivenza delle beta cellule pancreatiche⁽³⁾. In aggiunta agli effetti pancreatici, il GLP 1 svolge altre funzioni. È stato anche dimostrato che è in grado di promuovere il senso di sazietà⁽⁴⁾ che unitamente all'inibizione indotta dal GLP 1 della motilità gastrointestinale, riduce l'introito alimentare e di conseguenza il peso corporeo⁽⁵⁾. Ha inoltre evidenziato effetti particolarmente interessanti su fattori di rischio cardiovascolare⁽⁶⁾, agendo sulla pressione arteriosa⁽⁷⁻¹⁰⁾, sui vasi arteriosi, sui lipidi^(10,11), nei pazienti con DMT2, che in combinazione con una ridottissima incidenza di ipoglicemia⁽¹²⁾, potrebbero essere importanti nel momento della scelta di una terapia antidiabetica, visti la complessità terapeutica del DMT2 ed il potenziale di effetti avversi o di interazioni sfavorevoli dei farmaci tradizionali. Gli effetti del GLP 1 sul peso corporeo sebbene non rappresentino gli obiettivi primari, rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico su alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate al diabete. In questo lavoro, retrospettivo, multicentrico, è stata valutata l'efficacia del trattamento con Liraglutide in pazienti con diabete mellito tipo 2 in controllo metabolico non ottimale.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti, in una analisi retrospettiva, i dati di 85 pazienti ambulatoriali affetti da Diabete Mellito tipo 2, scompensati (HbA1c > 7%) in trattamento con in trattamento con ipoglicemizzanti orali, senza malattie concomitanti epatiche, renali o neoplastiche, tali da interferire con lo studio. Sono stati analizzati i principali caratteri antropometrici quali peso, indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita (CV) e metabolici quali l'emoglobina glicosilata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG) rilevati all'inizio della terapia con liraglutide e dopo un controllo a medio termine (8 mesi di trattamento con analogo del GLP-1).

Le caratteristiche generali dei pazienti al baseline sono mostrate in tabella 1. Il 42,4% era di sesso maschile, l'età media della popolazione era di 59.7±9.1 anni, l'indice di massa corporea indicava una obesità di II grado. Il compenso glicemico era insoddisfacente con valori di emoglobina glicosilata media pari a 8.1±2.5. La durata media di malattia era di 14±9.7 anni: il 22% aveva una durata ≤ 5 anni, il 78% una durata > 5 anni.

Dalla stessa tabella 1 è descritto il trattamento con IO seguito dai pazienti, da cui si evince che la maggior parte era in trattamento con metformina da sola o associata

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione.

Soggetti N.ro		85
Sesso (% M)		42.4
Età (anni)		59.7±9.1
Durata diabete (anni)		14±9.7
IMC (kg/m ²)		37.2±6.6
CV (cm)		128.2±21
HbA1c (%)		8.1±2.5
Terapie	Metformina	48%
	Metformina+SU	28.9%
	Metformina+altro IO	14.1%
	Altro IO	9%

SU:Sulfonilurea; IO=ipoglicemizzante Orale.

ad altri IO. I secretagoghi utilizzati dai pazienti in oggetto erano: glibenclamide, gliclazide, glimepiride, repaglinide, e solo una minoranza utilizzava acarbiosio o pioglitazone.

Lo studio è stato condotto in condizioni di real life, seguendo le indicazioni prescrittive di liraglutide come da scheda tecnica, secondo i principi etici della dichiarazione di Helsinki, dando comunicazione del protocollo al Comitato Etico locale.

Il dosaggio di Liraglutide impiegato è stato di 1,2 o 1,8 mg/die nel 70% e 30% dei pazienti rispettivamente.

I dati sono riportati come media ± deviazione standard o percentuale. Le variazioni degli endpoints pre e post terapia sono state valutate mediante t-test per dati appaiati o con Wilcoxon t-test, per variabili continue con distribuzione normale o non-normale, rispettivamente. Un valore di p inferiore a 0,05 (due code) è stato considerato significativo. Tutte le analisi statistiche sono state condotte con SPSS per Windows versione 21.

Risultati

Liraglutide era stata prescritta in associazione alla sola metformina nel 48% dei casi, nel 28.9% ametformina più sulfoniluree, nel 14.1% ametformina più pioglitazone, nel 9% ad altro ipoglicemizzante. Dopo 8 mesi di terapia con Liraglutide è stato registrato un miglioramento del compenso glicometabolico con una riduzione significativa dei livelli medi di emoglobina glicosilata (-1.3%), indice di massa corporea (-1.5 Kg/m²) e circonferenza vita (-4 cm) (Figura 1). I risultati

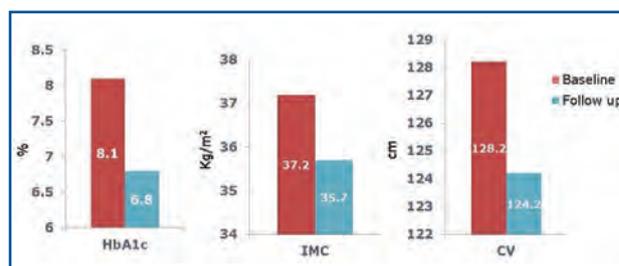


Figura 1. Variazione di HbA1c, Indice di massa Corporea e circonferenza vita dopo 8 mesi di terapia con Liraglutide ad-on a ipoglicemizzanti orali.

Tabella 2. Variazioni dell'emoglobina glicosilata (%) secondo durata di malattia.

Anni di malattia	≤5	>5	p
HbA1c baseline	7.9±1.2	8.4±1.3	ns
HbA1c follow up	7±0.9	6.7±1.9	ns

sul compenso glicemico sono risultati indipendenti dalla durata di malattia, in quanto anche nei pazienti con più lunga storia di diabete, superiore ai 5 anni, è stata dimostrata una risposta significativa in termini di riduzione di HbA1c (7.0e 6.7% per <5 e ≥ 5 anni rispettivamente) (Tabella 2). Liraglutide è stata prescritta come terapia add-on nel 71.8% ed in luogo di altra terapia ipoglicemizzante in 28.2%, mostrando una riduzione media dei valori di emoglobina glicosilata simile nei due gruppi (-1.3%). Abbiamo valutato la percentuale di pazienti che raggiungeva il target ADA per l'HbA1c (<7%) dopo 8 mesi di trattamento con Liraglutide in relazione alla terapia al baseline: 29.4% dei pz in terapia con metformina, 27% con metformina + un altro IO diverso da SU, 17.6% con metformina + SU + altro IO, 16.4% con metformina + SU, 9.4% con altro I.O. (Figura 2).

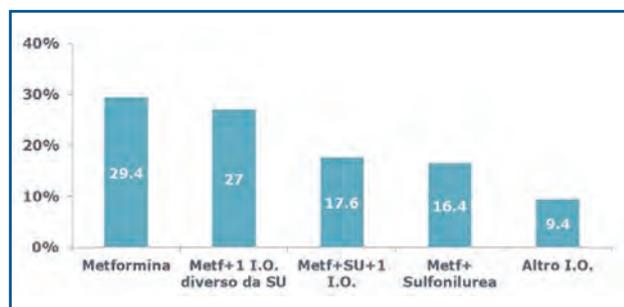


Figura 2. Percentuale di pazienti a target AD (HbA1c<7) al follow-up rispetto al baseline.

Nessun paziente ha sospeso il trattamento con Liraglutide a causa di eventi avversi o effetti collaterali.

Conclusioni

In conclusione, i farmaci incretinomimetici rappresentano una nuova strategia di cura per il diabete tipo 2. La liraglutide, accanto all'azione ipoglicemizzante, presenta vantaggi aggiuntivi quali la riduzione del rischio di ipoglicemie e dell'incremento ponderale, la protezione della funzione beta cellulare ed il miglioramento di alcuni fattori di rischio cardiovascolare. La comprovata efficacia di Liraglutide negli studi del programma LEAD^(7-10,13,14) trova riscontro in una più recente letteratura che origina dalla real life⁽¹⁵⁾, che documenta i vantaggi e la sicurezza dell'analogo del GLP 1 nella pratica clinica. In accordo con i dati ad oggi pubblicati, nella nostra esperienza clinica Liraglutide ha migliorato il compenso glicometabolico, riducendo in modo significativo l'HbA1c,

la glicemia plasmatica a digiuno ed il peso corporeo. La stratificazione per durata di malattia e terapia ipoglicemizzante preesistente all'inizio del trattamento con liraglutide ha contribuito a delineare il fenotipo che può massimizzare i benefici della terapia. Nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia, preferibilmente trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina. Il decremento ponderale si è confermato anche nella nostra osservazione un valore aggiunto, che, unitamente all'assenza di ipoglicemie, ha una ricaduta pratica non trascurabile. traducendosi in una maggiore soddisfazione ed una conseguente aumentata compliance. L'avvio al trattamento incretinico deve essere precoce, dopo fallimento delle terapie di prima scelta, per non rischiare di perdere le sue potenzialità sul rallentamento della storia naturale del diabete. Non si è evidenziato alcun effetto failure, cioè di inefficace azione del farmaco con il perdurare della terapia. È evidentemente necessario, però, prolungare nella nostra esperienza l'osservazione per avere conferma della durability.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 SID-AMD http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linea_guida.pdf.
- Nicolucci A. Incretin based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 79: 184-91, 2008.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1049-1439, 2007.
- Goke R. Distribution of GLP 1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP 1 binding sites. *Eur J Neurosci* 7:2294-2300, 1995.
- Flint A. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 101:515-520, 1998.
- Avogaro A. La terapia del diabete di tipo 2 basata su glucagon-like peptide-1 e farmaci correlate: effetti pleiotropici sul sistema cardiovascolare. *G ItalCardiol* 9: 753-8, 2008.
- Marre M. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD 1 SU). *Diabet Med* 26: 268-78, 2009.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al, for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*; 32: 84-90, 2009.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al, for the LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 373:473-81, 2009.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of

the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 32:1224-30, 2009.

11. Hermansen K. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes ObesMetab*, 2013.
12. Nauck MA. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter-regulatory hormone responses, cognitive functions and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:1239-46, 2002.
13. Russell-Jones D. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52(10):2046-55, 2009.
14. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al, for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374(9683):39-47, 2009.
15. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol*. 38:103-12, 2013.



Nota di commento congiunta dell'Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia sui nuovi piani terapeutici per le incretine



Parole chiave: Diabete tipo 2, Incretine, AMD, SID
Key words: Type 2 diabetes mellitus, Incretins, AMD, SID

Il Giornale di AMD, 2014;17:107-111



segreteria@aemmedi.it

sidualia@sidualia.it

a cura di Marco Gallo

Introduzione

Le limitazioni recentemente imposte dall'AIFA alla prescrizione in regime di rimborsabilità di farmaci basati sulle incretine (inibitori della DPP4 e agonisti recettoriali del GLP-1) comportano un peggioramento della qualità della cura per una parte delle persone con diabete ed espongono a potenziali eventi avversi associati alle terapie alternative. Malgrado il verosimile intento condivisibile di contenere la spesa sanitaria, i nuovi piani terapeutici per le incretine possono avere un impatto opinabile, se non addirittura contro-produttore, tenendo conto dei costi complessivi (diretti e indiretti). A distanza di anni dall'introduzione delle prime terapie basate sulle incretine, inoltre, viene ancora richiesto ai diabetologi italiani di compilare un piano terapeutico complesso, che rappresenta un'ulteriore limitazione, se non un vero e proprio deterrente, alla prescrizione dei nuovi farmaci.

Il 20 febbraio 2014, AMD e SID hanno inviato ad AIFA una nota di commento congiunta che esprime il profondo disaccordo delle due società scientifiche in merito a tali restrizioni, individuando e specificando una serie di criticità. Con tale documento, viene richiesto che queste norme prescrittive possano essere riviste, così da mettere il nostro Paese al passo con gli altri paesi comunitari. Di seguito, il testo della nota di commento inviata ad AIFA. Anche altre società scientifiche del campo endocrino-metabolico (AME) si sono associate alla posizione espressa dalle due principali società scientifiche diabetologiche, auspicando un rapido recepimento delle osservazioni espresse da parte degli enti preposti. Per effetto del documento, nella seduta della Camera dei Deputati del 24 febbraio è stata presentata un'interpellanza parlamentare al Ministro della Salute chiedendo quali urgenti misure intenda adottare per ovviare alle criticità elencate.

Introduction

The restrictions recently imposed by AIFA on prescription of refundable drugs based on incretins (DPP4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists) result in a deterioration of the quality of

care for a group of subjects with diabetes, and expose to potential adverse events associated with alternative therapies. Despite the plausible shareable intent of holding the health spending down, the new treatment plans for incretins may have an arguable impact, if not even counter-productive, taking into account the overall costs (the direct and indirect ones). Moreover, many years after the introduction of the first incretin-based therapies, the Italian Diabetologists are still asked to fill out a complex treatment plan, which is a further restriction, if not a real deterrent to the prescription of these new drugs.

On February 20th, 2014, AMD and SID sent to AIFA a joint explanatory statement expressing the strong disagreement by the two scientific societies about these restrictions, identifying and specifying a number of critical issues. With this document, they require a revision of these prescriptive rules, in order to enable Italy catching up with other EU countries. The text of the explanatory statement sent to AIFA is shown below. Even other scientific societies in the endocrine-metabolic field (AME) have adhered with the position expressed by the two major Italian diabetological scientific societies, hoping for a quick acknowledgement by the relevant authorities for the remarks made. As a result of the document, on February 24th, in the session of the Chamber of Deputies a parliamentary question was asked to the Minister of Health about the urgent measures the Parliament intends to take to solve the critical issues listed.

Il nuovo schema per la prescrizione in regime di rimborsabilità di farmaci basati sulle incretine (inibitori della DPP4 e agonisti recettoriali del GLP-1) presenta varie criticità, che elenchiamo di seguito:

1. La soglia di 7,5% di emoglobina glicata (58 mmol/mol), nella definizione del "Fallimento terapeutico" quale Limitazione generale alla rimborsabilità, è arbitraria e in contrasto con la maggior parte delle linee guida e raccomandazioni, che indicano come livello di intervento 7% (53 mmol/mol) nella maggior parte delle persone con diabete, proponendo addirittura obiettivi più ambiziosi (6,5% - 48 mmol/mol) nei giovani/adulti senza malattie concomitanti o complicanze macrovascolari.

2. La soglia di 8,5% oltre la quale non si avrebbe sufficiente efficacia è arbitraria. La riduzione media di HbA1c è infatti funzione della HbA1c iniziale (con i farmaci incretinici maggiore è il valore di HbA1c di partenza maggiore è la riduzione); inoltre, trattandosi di una media, singoli pazienti possono ottenere riduzioni assai maggiori. Sebbene quasi tutti i farmaci per il trattamento dell'iperglicemia riducano la HbA1c di 0,7-1,5%, questo non significa che i pazienti con oltre 9% di HbA1c non possano essere trattati con beneficio clinico. Il messaggio che propongono i nuovi Piani Terapeutici è che esista una soglia di HbA1c (appunto il 7,0%) al di sotto o al disopra della quale il rischio per la salute è rispettivamente assente o presente e che portare la persona con diabete da 8,7% a 7,2% (con una riduzione di 1,5%) sia inutile mentre è utile portare la HbA1c da 7,7% a 6,9% (con una riduzione di 0,8%). Gli studi di intervento dimostrano, al contrario, che la riduzione del rischio di complicanze vascolari (soprattutto microvascolari) si realizza indipendentemente dal livello di HbA1c di partenza o di arrivo, è direttamente proporzionale all'entità della riduzione della HbA1c, e addirittura tendenzialmente maggiore per valori di HbA1c di partenza più elevati (BMJ 2000; 321:405).
3. Non è chiaro perché la soglia di 8,5% dovrebbe essere valida solo per i nuovi farmaci. Come già detto, i vari farmaci per il diabete non differiscono di molto nella capacità di ridurre la HbA1c. Non si capisce perché, con pari efficacia, dimostrata da decine di studi di non inferiorità, la limitazione dovrebbe essere valida solo per i farmaci incretinici. Peraltro, l'affermazione che la riduzione dei livelli di HbA1c con le terapie basate sulle incretine è generalmente inferiore o uguale a 1,0%, presente nei nuovi Piani Terapeutici, non corrisponde a quanto osservato in numerosi studi con alcuni agonisti del recettore del GLP-1, che presentano una riduzione media superiore a 1,2% (Diabetes Care 2010; 33:1255; JCEM 2011; 96:1301; DiabetMed 2011; 28:705; DiabetMed 2009; 26:268; Diabet Care 2009; 32:84; Lancet 2009; 373:473; Diabetologia 2010; 52:2046; Lancet 2009; 4:39).
4. Nella parte "Limitazioni generali alla rimborsabilità" dei Piani Terapeutici per la prescrizione di Exenatide e di Liraglutide, analogamente a quelli per gli inibitori della DPP-4, è riportato il paragrafo: "[...] il livello di HbA1c può estendersi al 9% nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'aspettativa di vita". Se ne evince che exenatide e liraglutide possano essere prescritti e rimborsati fino a una HbA1c del 9% se vi è un'insufficienza renale cronica di tale gravità. Questa rappresenta una rilevante (e potenzialmente pericolosa) contraddizione con quanto riportato nelle indicazioni delle Schede Tecniche Ministeriali di tali farmaci (RCP, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), che **non sono prescrittibili** con clearance <30 ml/min.
5. Il valore di HbA1c non sempre corrisponde fedelmente alla media delle glicemie del paziente. In un soggetto con anemia cronica, trasfuso di recente o affetto da emoglobinopatie (quale una condizione talassemica, patologia a elevatissima prevalenza in alcune aree e regioni del Paese), una soglia di HbA1c 7,5% corrisponde a un grado di compenso glicemico nettamente peggiore rispetto a un soggetto non affetto da tali condizioni. Di contro, il valore di HbA1c può risultare falsamente aumentato in presenza di insufficienza renale, alcoolismo, ipertrigliceridemia.
6. Quanto sopra contrasta con le linee guida e le raccomandazioni delle principali società scientifiche a livello internazionale, che indicano che la terapia del diabete deve essere personalizzata, essendo la risposta dei singoli pazienti assai variabile in base alle loro caratteristiche cliniche (Diabetes Care 2012, 35:1364; Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito, 2010). L'imposizione – di fatto – di una o due classi di farmaci a scapito delle altre riduce la possibilità per molti pazienti di ottenere cure pienamente adeguate per le loro esigenze.
7. La prescrizione di farmaci capaci di indurre ipoglicemie gravi comporta limitazioni per la guida di veicoli commerciali e per l'uso di altri macchinari. La mancata possibilità di utilizzare farmaci alternativi a sulfoniluree e insulina, per coloro che non possono permettersi di acquistarli personalmente, renderà impossibile ad alcune persone con diabete con rischio professionale per possibili ipoglicemie (ad esempio, autotrasportatori, autisti, gruisti, lavoratori su impalcature) di proseguire la propria attività lavorativa, e limiterà il rinnovo della patente di guida a molti altri. Il rischio di ipoglicemie rappresenta quindi un elemento che può togliere alla persona con diabete opportunità lavorative, limitarne la libertà di movimento e peggiorarne la qualità di vita.
8. Il punto 3 della parte "Precisazioni" (Rischio di ipoglicemie) è tendenzialmente in contrasto con il punto 1 (HbA1c >7,5%). Se un paziente in terapia con sulfoniluree presenta degli episodi di ipoglicemia, con una HbA1c <7,5%, sembra che inibitori della DPP4 e agonisti del GLP-1 non possano essere prescritti in sostituzione della sulfonilurea, in quanto il punto 1 non è soddisfatto. L'unica possibilità allora è quella di sospendere la sulfonilurea e attendere che la HbA1c risalga oltre 7,5, sperando che non superi 8,5%. Questa modalità comporta una inutile esposizione del paziente ad una fase di iperglicemia, con rischio di scompenso.
9. Il documento fa riferimento a valutazioni di costo-efficacia. Non siamo a conoscenza di valutazioni sui costi diretti relativi alle terapie incretiniche e ai

farmaci alternativi effettuate in Italia. In particolare, sarebbe interessante conoscere quale è l'effetto dell'uso delle sulfoniluree e dell'insulina, in alternativa alle incretine, sul costo per l'automonitoraggio della glicemia, sugli interventi sanitari per ipoglicemia e sui ricoveri (per ipoglicemia o per altri motivi). Esistono dati italiani che dimostrano l'elevato costo dei ricoveri per ipoglicemia, circa 3000 Euro per paziente ricoverato (Diabetes 2013, 62S1:A332) e nella sola Puglia 5,58 per 1000 persone-anno, di cui il 49% in terapia solo orale (evidentemente non incretinica) si ricoverano per ipoglicemia (Diabetes 2013, 62S1:A589). Sarebbe paradossale se, per favorire l'uso di farmaci meno costosi, si determinasse, oltre ad un peggioramento della qualità della cura, anche un aumento della spesa sanitaria complessiva.

10. Secondo il nuovo schema di prescrizione, non è più rimborsabile l'associazione con insulina (per es., l'associazione insulina + sitagliptin, autorizzata da EMA e AIFA, e rimborsabile fino a dicembre 2013). Secondo quanto riportato nel paragrafo "Limitazioni alle indicazioni terapeutiche" a giustificazione della restrizione, l'analisi costo-efficacia a lungo termine di tale associazione non è ancora ben definita. Le Società Scientifiche scriventi fanno presente come siano disponibili evidenze di efficacia, tollerabilità e addirittura di vantaggi economici (correlati alla riduzione del dosaggio dell'insulina e alla diminuzione del rischio di ipoglicemie) per tale associazione terapeutica; inoltre, le terapie incretiniche rappresentano attualmente l'unico strumento farmacologico a disposizione del medico per contenere o ridurre l'aumento di peso associato alla terapia insulinica. È curioso a questo proposito rilevare come tali evidenze fossero state ritenute sufficienti fino all'autunno scorso mentre non lo siano più nei nuovi Piani Terapeutici, non risultando pubblicati – a quanto a noi noto – nuovi studi con evidenze opposte rispetto a quelle succitate. La non rimborsabilità dell'associazione con insulina pone evidentemente il nostro Paese, per tradizione all'avanguardia nella cura del diabete e nella ricerca su questa patologia, in una condizione di evidente emarginazione rispetto al resto dell'Europa.
11. In relazione al punto precedente, si genera la surreale situazione di dover cambiare una prescrizione terapeutica (incretine con insulina) a individui in buon compenso glicemico per effetto della stessa, e quindi indipendentemente dai risultati ottenuti; tutto questo a meno che la persona con diabete non sia disposta a pagare tale terapia di tasca propria, generando un'inedita disparità di accesso alle cure sulla base delle condizioni economiche individuali. Una chiara introduzione di disparità di cure sulla base del censo.
12. Più in generale, l'obbligo di prescrizione attraverso

Piani Terapeutici on-line sempre più complicati, con differenze di rilievo tra i diversi farmaci appartenenti alla classe delle incretine, crea un ovvio deterrente che limita enormemente la possibilità di prescrizione di questi farmaci, ostacolando di fatto la fruibilità delle cure da parte dei pazienti e limitando la tutela della salute dei cittadini in relazione al diritto di accesso universale alle terapie. Tra le conseguenze di tali limitazioni, vi è la concreta probabilità che si tollerino valori glicemici più alti del normale o che aumenti la prescrizione di farmaci gravati da maggiori effetti collaterali e con costi complessivi analoghi (intensificazione dell'automonitoraggio glicemico, cadenza più elevata di visite di controllo, maggior rischio di ricovero per ipoglicemie, ecc.).

In aggiunta a quanto sopra indicato, esistono alcuni punti in cui il testo non è chiaro o di difficile interpretazione. In particolare:

- a. Al punto 1, si attesta che i farmaci in questione possono essere prescritti soltanto in caso di "Fallimento terapeutico ($HbA1c \geq 7,5\%$) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e **dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica)**". Al di là dell'arbitrarietà della soglia di $HbA1c$ (vedi sopra), la dizione "terapia ipoglicemizzante corrente" è ambigua.
- b. Allo stesso punto 1, non si capisce bene come si dovrebbe documentare la modifica dello stile di vita: se ciò che deve essere documentato è l'intervento terapeutico, i pazienti che non possono accedere a strutture che forniscano adeguati programmi di educazione terapeutica, già svantaggiati rispetto agli altri, si vedrebbero precludere anche la possibilità di accedere alle terapie innovative, aggravando la disparità di trattamento. Qualora si intenda che si deve documentare l'avvenuto mutamento dello stile di vita, ciò significa condizionare l'erogazione delle cure al comportamento del paziente; secondo lo stesso principio, si dovrebbero, ad esempio, negare le cure per la cirrosi epatica a chi continua ad assumere alcool, o le cure antitumorali a chi continua a fumare.

Nel complesso, le disposizioni contenute nel documento sembrano essere dettate da una lettura selettiva ed incompleta delle evidenze disponibili, non confrontata con la pratica clinica. Se l'intento è quello (condivisibile) di contenere la spesa sanitaria, occorre che si tenga conto di tutti i costi, o almeno di tutti i costi diretti, e non soltanto di quelli direttamente dovuti all'acquisto di farmaci. È infatti possibile (ed in questo caso probabile) che la scelta del farmaco meno costoso generi altri costi, maggiori del risparmio ottenuto, tanto da provocare un danno all'erario. La spesa per farmaci per il diabete rappresenta meno del 10% dei costi diretti per la cura nei pazienti diabetici: una percentua-

le rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi anni, mentre è progressivamente aumentata quella legata ai costi dei ricoveri (Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO"). La decisione di promuovere l'uso di sulfoniluree ed insulina quali farmaci di seconda istanza, che deriva da questa disposizione comporta un aumento della spesa per automonitoraggio domiciliare della glicemia (attualmente circa uguale a quella per i farmaci per il diabete) ed un aumento del costo per interventi di urgenza, accessi al pronto soccorso e ricoveri per le ipoglicemie e le loro conseguenze (N Engl J Med 2011, 365:2002; ExpClinEndocrinolDiabetes2010, 118:215).

Inoltre, l'uso di sulfoniluree ed insulina si associa ad aumento di peso, che genera ulteriori costi sanitari (Health Technol Assess 2010, 14:1). Occorre poi ricordare che esistono dubbi crescenti sulla sicurezza sul piano cardiovascolare delle sulfoniluree. Una recente review della Cochrane Collaboration (Cochrane Database Syst Rev 4:CD009008, 2013) ha concluso che non ci sono

dati di sicurezza sufficienti per raccomandare la prescrizione di sulfoniluree. È quindi presumibile che le forti limitazioni sulla prescrizione di incretine possano generare un incremento marcato di prescrizione di insulina, più che di sulfoniluree, con effetti sui costi opposti a quelli auspicati.

Si ritiene inoltre molto grave il fatto che a tutt'oggi non sia disponibile il piano terapeutico online. La lunga (e per molti aspetti di opinabile utilità) raccolta di dati obbligatoria per la prescrizione è assolutamente inutile se non si è in grado di utilizzare in qualche modo i dati stessi. Certamente i dati in cartaceo non sono utilizzabili.

In conclusione, le limitazioni imposte alla prescrizione dei farmaci innovativi, così come configurate nel documento AIFA, comportano un peggioramento della qualità della cura per una parte delle persone con diabete ed espongono molti di essi a eventi avversi gravi associati alle terapie alternative. L'impatto sulla spesa sanitaria si tali limitazioni è ignoto e potenzialmente negativo.

Interpellanza parlamentare al Ministro della Salute

Atti Parlamentari - 10082 - Camera dei Deputati

XVII LEGISLATURA — ALLEGATO BAI RESOCONTI — SEDUTA DEL 24 FEBBRAIO 2014

SALUTE

Interpellanza:

I sottoscritti chiedono di interpellare il Ministro della salute, per sapere – premesso che:

è appena stata pubblicata la «Nota di Commento» dell'Associazione medici diabetologi (AMD) e della Società italiana di diabetologia (SID) in merito alle nuove indicazioni prescrittive AIFA per le terapie basate sulle incretine, che in contrasto con le decisioni europee prevede forti restrizioni sulle incretine, (agonisti recettoriali del GLP-1 e inibitori della DDP-4) per motivi di natura esclusivamente economica, con grave danno per i pazienti;

le Società scientifiche hanno individuato nelle indicazioni prescrittive dell'Agenzia del farmaco una serie di criticità, elencate in dodici punti, che risultano in netto contrasto con le linee guida di terapia del diabete italiane e internazionali e, almeno in parte, anche con le indicazioni EMA;

le restrizioni contenute nei criteri AIFA, secondo gli esperti della Società scientifica di diabetologia non sono motivate da criteri scientifici solidi, avranno come ricaduta il peggioramento della qualità di vita per una parte delle persone con diabete e ne esporranno altre, che potrebbero beneficiare delle terapie incretiniche, agli eventi avversi tipici dei vecchi antidiabetici orali;

le Società scientifiche di diabetologia comprendono la necessità di contenere la spesa sanitaria, tuttavia ritengono che l'impatto che avranno i nuovi piani terapeutici sarà prevedibilmente negativo, visto l'inevitabile aumento di complicanze, legato alla mancata adozione delle nuove terapie in altri termini per risparmiare sulla prescrizione delle incretine, si rischia di generare una spesa maggiore, perché tra gli effetti secondari dei vecchi antidiabetici orali occorre considerare anche il maggior numero di accessi al pronto soccorso, i ricoveri per crisi ipoglicemiche e le loro conseguenze (fratture, incidenti stradali);

secondo le Società scientifiche, AIFA avrebbe tenuto conto solo dei costi diretti legati all'acquisto dei farmaci, mentre non avrebbe valutato adeguatamente l'impatto dei costi diretti e indiretti generati dalle complicanze;

inoltre, la sospensione della rimborsabilità delle terapie incretiniche alle persone in trattamento insulinico abolisce un «diritto acquisito» e rischia di determinare un aggravio economico per il ricorso a terapie insuliniche più complesse e costose, oltre alla necessità di intensificare il controllo glicemico a domicilio;

le Società scientifiche sottolineano ancora l'evidente contraddizione tra i criteri di rimborsabilità indicati dall'AIFA e i criteri di prescrittibilità indicati dall'EMA; in concreto mentre l'EMA ritiene che non debbano essere prescritti a pazienti con insufficienza renale, l'AIFA al contrario sembra intendere che siano prescrittibili anche alle persone con insufficienza renale. In sostanza, questi farmaci risultano rimborsabili per persone alle quali non potrebbero essere prescritti, mentre non sono rimborsabili per coloro che potrebbero giovarsene e alle quali potrebbero essere prescritti;

gli esperti delle società scientifiche fanno poi notare come, a distanza ormai di anni all'introduzione delle prime terapie basate sulle incretine, ai diabetologi italiani venga ancora richiesto di compilare un piano terapeutico complesso che, facendo perdere molto tempo, rappresenta di per sé un'ulteriore limitazione, se non un vero e proprio deterrente, alla prescrizione dei nuovi farmaci;

l'emoglobina glicata è un parametro che consente di definire il compenso metabolico degli ultimi 3 mesi, pur se con varie limitazioni, non è utilizzabile ad esempio nelle persone con anemia o trasfuse di recente, mentre può essere falsamente aumentato in presenza di insufficienza renale o di aumento dei trigliceridi;

secondo AIFA, le terapie incretiniche andrebbero somministrate solo a pazienti con emoglobina glicata compresa tra 7,5 e 8,5 per cento. Ma le Società scientifiche non sono d'accordo, ecco perché: secondo AIFA, le terapie basate sulle incretine andrebbero prescritte solo a chi presenta un «fallimento terapeutico» cioè il mancato raggiungimento del target terapeutico, con una precedente terapia antidiabetica che, secondo AIFA, corrisponderebbe a un valore di emoglobina glicata superiore a 7,5 per cento. Le Società scientifiche fanno notare che linee guida e raccomandazioni indicano invece la soglia del 7 per cento come livello di intervento, se non un più ambizioso 6,5 per cento da riservare ai pazienti più giovani e senza patologie cardiovascolari associate;

AIFA sostiene anche che la riduzione di glicata ottenuta con le terapie basate con le incretine sia uguale o inferiore all'1 per cento, mentre in numerosi studi con agonisti del recettore del GLP-1, la riduzione media è stata superiore a 1,2 per cento;

nella parte «Limitazioni generali alla rimborsabilità» dei Piani terapeutici per la prescrizione degli agonisti del recettore del GLP-1, analogamente a quelli per gli inibitori della DPP-4, è riportato che «il livello di HbA1c può estendersi al 9 per cento nel caso di insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min)». Questa rappresenta una rilevante (e potenzialmente pericolosa) contraddizione con quanto riportato nelle indicazioni dell'Agenzia Europea EMA e delle stesse schede tecniche ministeriali di tali farmaci (RCP), che chiaramente indicano come questi farmaci non sono prescrittibili con clearance <30 ml/min;

gli esperti delle società scientifiche fanno notare, infine, come questa soglia arbitraria dell'8,5 per cento venga applicata dall'AIFA solo alle nuove terapie. Avere la possibilità di prescrivere solo farmaci in grado di causare ipoglicemie (sulfoniluree e insulina) – sottolineano infine le Società scientifiche – comporta limitazioni per la guida di veicoli commerciali e per l'uso di altri macchinari. Non avere la possibilità di prescrivere farmaci a bassissimo rischio di ipoglicemie, quali le terapie basate sulle incretine, potrebbe rendere impossibile il proseguo della propria attività lavorativa ad alcune persone con diabete nelle quali l'ipoglicemia può essere considerata un possibile rischio per terzi (autotrasportatori, autisti, gruisti, lavoratori su impalcature) comportando limitazioni al rinnovo della patente di guida a molte altre;

quali urgenti misure intenda porre in essere al fine di ovviare alle criticità elencate in premessa e in contrasto con le linee guida di terapia del diabete italiane e internazionali e se non ritenga opportuno rivedere le norme prescrittive relative alle incretine, così da mettere il nostro Paese al passo con gli altri Paesi comunitari.

(2-00417) «Binetti, Rossi, Gigli, Sberna, Buttiglione, Fitzgerald, Nissoli, Piepoli, Gitti, Fauttilli, Molea, Vezzali, Monchiero».

Newsletter n. 7

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Direttore:

- Paolo Di Bartolo

Componenti:

- Giuseppe Armentano
- Rocco Bulzomi
- Katherine Esposito
- Edoardo Mannucci
- Andrea Nogara

Consulenti esterni:

- Antimo Aiello
- Riccardo Candido
- Antonino Cimino
- Marina Maggini
- Illidio Meloncelli
- Giacomo Vespasiani

Consulenti esterni CMNS:

- Antonio Nicolucci
- Alberto Rocca
- Maria Chiara Rossi

Referente CDN:

- Antonio Ceriello

CONTATTI

Segreteria

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

ECM

ecm@aemmedi.it

Eventi

eventi@aemmedi.it

Al via il Progetto Nazionale AMD "Gestione dei dati in Diabetologia"

L'8 Marzo si è tenuto a Roma l'incontro di Start-Up del Progetto "GESTIONE DEI DATI IN DIABETOLOGIA", ideato dal Gruppo Annali.

Il Progetto ha l'obiettivo di rafforzare la motivazione alla corretta gestione dei dati in diabetologia, identificare, sulla base dell'esperienza di questi anni, le criticità nella rilevazione/registrazione dei dati. Intende inoltre presentare i nuovi strumenti AMD 2014 già realizzati (*File Dati e Indicatori*) e quelli in fase di realizzazione (*Software Indicatori, Full Data Circle, sensibilizzare al download dei dati autocontrollo, Annali Monografici, Annali 2014*) e offrire una dimostrazione pratica del corretto uso della cartella informatizzata finalizzata al calcolo degli indicatori di qualità dell'assistenza.

Attraverso questa iniziativa si vorrà, quindi, formare i soci che utilizzano la cartella informatizzata con l'obiettivo di far acquisire ai team diabetologici le conoscenze e le competenze necessarie per una corretta registrazione dei dati, nell'ottica della elaborazione degli indicatori AMD.

Si vuole attraverso questa nuova progettualità di AMD far sviluppare la consapevolezza in tutti i componenti il Team Diabetologico di come attraverso la corretta raccolta e dall'analisi dei dati si possa ottenere un miglioramento della qualità dell'assistenza erogata e che la conoscenza dei dati permette e di confrontarsi con i gestori del sistema sanitario.

"Questo progetto, da noi battezzato familiarmente 'Dati puliti' assume una particolare rilevanza per la diabetologia", spiega **Antonio Ceriello**. "In questi anni l'Italia si è contraddistinta, a livello internazionale, per avere realizzato un database inestimabile di informazioni su come si operi in termini di assistenza e cura alle persone con diabete in Italia: il database degli Annali AMD, realizzato dalla nostra società scientifica", aggiunge.

Sono oltre 320 in tutta Italia i centri diabetologici che aderiscono agli Annali AMD, quasi la metà di quelli operanti sul territorio nazionale, che raccolgono ed elaborano i dati relativi a più di 500mila persone con diabete.

"La raccolta e l'analisi puntuale di queste informazioni, svolta a partire dal 2004, ha permesso ad AMD di dimostrare come la sola azione di misurare le attività di cura che si attuano ogni giorno su ogni persona con diabete, confrontandosi con quello che avviene negli altri centri del Paese, porti a un miglioramento della qualità dell'assistenza", dice **Carlo B. Giorda**. "Non solo - prosegue -, pochi mesi fa abbiamo pubblicato uno studio che dimostra come questa attività comporti anche importanti risparmi economici, perché si offrono cure maggiormente appropriate, con riduzione delle complicanze della malattia. Il nostro studio è stato in grado di quantificare questi risparmi, in ragione di 1,5 miliardi di euro in 5 anni e di oltre 18 miliardi in 50 anni per le casse dello stato, se tutti i centri di diabetologia italiani applicassero questa metodica di raccolta dei dati."

"Il Progetto 'Dati puliti, quindi, è virtualmente rivolto a tutti i diabetologi Italiani, con l'obiettivo di rafforzare la motivazione alla corretta gestione di questi dati, identificando, sulla base dell'esperienza di questi 10 anni, quali possano essere i punti critici del processo e offrendo al tempo stesso, a chi ancora non la utilizzi o la utilizzi sfruttandone solo parzialmente le potenzialità, una dimostrazione pratica del corretto uso della cartella informatizzata finalizzata al calcolo degli indicatori che sono alla base degli Annali e quindi della valutazione di qualità dell'assistenza", chiarisce **Paolo Di Bartolo**.



Il Progetto prevede un **corso di start-up che si terrà a Roma di formazione dei formatori**.

A tale evento parteciperanno come discenti i 40 Tutors Annali Regionali e come Docenti componenti del Gruppo Annali che hanno curato la progettualità "dati puliti". L'evento pilota sarà preceduto dalla realizzazione del materiale didattico (set di diapositive + questionari valutativi) che serviranno a fornire contenuti omogenei nella fase di capillarizzazione.

Dal mese di Maggio partiranno, quindi, **13/14 edizioni di capillarizzazione su tutto il territorio nazionale**.

Durante questi eventi si potranno affrontare due iniziative formative, la prima, una parte "teorica", informativa e motivazionale sul tema della gestione dei dati in Diabetologia e sugli strumenti che AMD ha creato, la seconda, parte "pratica", sul corretto utilizzo delle cartelle informatizzate diabetologiche che aderiscono al File Dati AMD.

Paolo Di Bartolo
Direttore Annali AMD

Tutti i link utili

Nuovi indicatori File Dati AMD 2014

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/Indicatori_28%20nov%202013.zip

Regolamento a protezione della confidenzialità dei dati presenti nella banca dati nazionale AMD

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/REGOLAMENTO_01_03_2012%20final%20version.pdf

Procedura per l'inserimento del Codice Centro AMD

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/01_Procedura_inserimento_Codice_Centro_AMD.pdf

Procedura per l'inserimento dei limiti di normalità della HbA1c

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/02_Procedura_inserimento_limiti_normalita_HbA1c.pdf

Procedura per l'export del File Dati

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/03_Procedura_export_File_Dati.pdf

Invio mediante web del file.xml per gli Annali AMD

http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/04_Procedura_invio_File_Dati_web.pdf

Video Annali AMD n. 1: Infarto del miocardio

<https://www.youtube.com/embed/Tqx5N6wuSiE?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 2 - parte prima: Inserimento codice Centro AMD e limiti di normalità dell'HbA_{1c}

<https://www.youtube.com/embed/meLsJLHD7g?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 2 - parte seconda: Procedure di export e invio del File Dati

<https://www.youtube.com/embed/TGvBEDIpWqQ?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 3: Complicanze renali ed esami strumentali relativi alla nefropatia

<https://www.youtube.com/embed/YOrFAamorbg?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 4: Le complicanze oculari

<https://www.youtube.com/embed/U4VQD0tlegA?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 5: Il piede diabetico

<https://www.youtube.com/embed/kUINW1sBRVM?autoplay=1&rel=0&showinfo=0>

Video Annali AMD n. 6: Il software indicatori AMD

https://www.youtube.com/embed/8ycr_Bp2u7M?autoplay=1&rel=0&showinfo=0

Software per il calcolo degli Indicatori AMD

http://www-archive.infomedica.com/zip/05_Indicatori_Annali.zip

Scarico del nuovo programma di Export Dati

[http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Scarico%20del%20nuovo%20programma%20di%20Export%20Dati%20\(1\).pdf](http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Scarico%20del%20nuovo%20programma%20di%20Export%20Dati%20(1).pdf)

*La realizzazione di questa importante iniziativa sarà possibile grazie al contributo non condizionante di **Sanofi**.*





PIEMONTE

F. Travaglio, 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. Biagioli - Prato
F. Baccetti - Massa Carrara

MARCHE

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

LAZIO

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

ABRUZZO

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

MOLISE

A. Aiello - 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. Giorgianni - 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. 23 aprile 2014

Carissimi tutti,

vi proponiamo di seguito il consueto aggiornamento della situazione degli studi.

STUDIO ACCEPT-D

In data 05/03/2014 si è concluso l'arruolamento con il raggiungimento dei 2100 pazienti richiesti (più della metà dei pazienti son stati arruolati dai centri della nostra rete). Vi ricordiamo che Accept D è diventato uno studio event driven per cui, nell'intento di non sciupare il lavoro di questi anni, bisogna prolungare l'osservazione sino al raggiungimento del numero di eventi minimo.

È necessario quindi uno sforzo maggiore per mantenere la partecipazione in studio dei pazienti e segnalare correttamente il verificarsi degli end point.

A questo proposito verrà inviato un emendamento al protocollo che sottolinea questa variazione. Siamo in attesa di definire il da farsi circa l'estensione dell'osservazione, soprattutto nell'ottica di rivedere e integrare gli accordi con i data manager coinvolti.

Ricordiamo ai data manager ritardatari di farsi avanti con le richieste delle tranches di pagamento annuali, visto che per molti si è alla fine delle tranches previste. Verrete informati sugli sviluppi futuri, nel frattempo procedete, come da prassi interna della vostra ASL di appartenenza, alla sottomissione dell'emendamento al vostro Comitato Etico e alla risoluzione delle query o di quanto richiesto dalla Fondazione Mario Negri Sud.

STUDIO BETA DECLINE

Tutte le CRF delle visite del 4° anno stanno per essere raccolte dai monitor di competenza e vengono inviate al data entry per l'analisi conclusiva.

Ricordiamo ai data manager di fare attenzione nel fare la richiesta della tranches finale, poiché ad essere conteggiati e "saldati" saranno solo i pazienti che effettivamente hanno effettuato le visite finali in proporzione alla cifra riportata nel contratto. Purtroppo nel corso degli anni di studio molti dei pazienti son stati esclusi per passaggio a insulina o incretine per cui non hanno poi effettuato le visite finali. Chiediamo ai ritardatari di fare attenzione alla conclusione dei loro pagamenti per poter chiudere il contratto. L'articolo scritto dalla D.ssa Giuseppina Russo sulle analisi dei dati della fase iniziale è stato ultimamente sottomesso a una rivista di elevato impact factor da cui attendiamo risposta. Vi terremo aggiornati!!

STUDIO SUBITO DE

Il 15 aprile a Roma all'Investigator meeting dello studio è dedicato a fare il punto della situazione. Il Dr Corona ha illustrato le prime analisi delle visite di follow up. Il nostro intento è quello di proseguire l'analisi nel tempo della medesima coorte di pazienti.

Stiamo lavorando per creare una CRF elettronica di facile ed immediata compilazione che faciliterà la raccolta del nuovo follow up. È bene che questa mole di lavoro iniziale non vada persa ma si arricchisca sempre di più!

Ci stiamo informando sulla corretta comunicazione al Comitato Etico dell'intenzione di prolungare lo studio e sulla possibilità di centralizzare i prelievi più importanti.

Chiediamo e ricordiamo ai data manager di provvedere, se non ancora fatto, al saldo finale delle visite di follow-up pari a 60 euro a paziente completato. Ovviamente nel caso di prolungamento dello studio si provvederà a ristipulare un contratto e si definiranno i nuovi compensi per i data manager.

Il secondo articolo a primo nome dr Corona è stato presentato alla rivista "Journal of Sexual Medicine" e siamo in attesa di risposta.

STUDIO GENIR

Lo studio GENIR, studio di farmaco genomica sui predittori genetici e non degli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RAs) è il nuovo studio interamente finanziato e gestito dalla Fondazione AMD.

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare, in una coorte di pazienti con diabete tipo 2, l'eventuale variazione rispetto al basale di alcuni parametri antropometrici dopo 12 mesi di trattamento con i GLP-1 RAs associandoli a potenziali predittori genetici e non genetici.

Per via del budget limitato, a prendervi parte saranno solo i primi 10 centri che si sono proposti e che hanno le caratteristiche necessarie per portarlo a termine.

STUDIO HYPOS-1

Siamo stati contattati a livello internazionale per mettere i dati di Hypos-1 in comune a studi analoghi europei e arrivare in autunno a effettuare una meta analisi che metta a fuoco il rischio di ipoglicemie in soggetti con diabete in Europa.

È stata fatta una sottoanalisi sul diabete di tipo 1 che attualmente è oggetto di valutazione e scrittura del lavoro. Chi fosse interessato a partecipare alla stesura dell'articolo si faccia avanti.

IN RILIEVO

Ancora moltissimi dati (ad esempio dello Start Diab o del Hypo-1) possono essere oggetto di pubblicazioni, vi ricordiamo pertanto che chiunque sia interessato a collaborare è ben accetto, anzi vi è necessità di soci AMD che vogliano scrivere.

Ricordiamo a tutti i soci che non trovano il loro nominativo sulla carta intestata ma che han contribuito a studi della rete di segnalarecelo. Gli studi in questione sono nello specifico: Accept-D, Arrive, Beta Decline, Hypos, Subito DE e Start Diab.

A partire dal nuovo studio GENIR ci sarà la revisione dei nomi che includerà i nuovi partecipanti.

Buon lavoro a tutti!

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



La medicina di genere: una missione per il terzo millennio



segreteria@aemmedi.it

A cura di

Patrizia Li Volsi

Sacile (PN)

Il Giornale di AMD, 2014;17:116-118

La maggior parte degli studi clinici ed epidemiologici degli ultimi trent'anni hanno riguardato un solo sesso: la medicina di genere è una dimensione ancora negletta.

La medicina specifica di genere è lo studio di come le malattie differiscano tra uomini e donne in termini di fisiopatologia, segni clinici, prevenzione, trattamento e impatto psico-sociale.

In questa revisione della letteratura, Giovannella Baggio e Coll.⁽¹⁾ mettono a fuoco alcune tra le principali differenze di genere in cinque grandi campi della medicina, come malattie cardiovascolari, metabolismo dei farmaci (farmacocinetica e farmacodinamica), incidenza del cancro ed effetti collaterali della chemioterapia, malattie epatiche e osteoporosi.

Malattie cardiovascolari

Nel corso degli ultimi decenni, gli studi clinici e la ricerca in modelli animali sono stati sbilanciati per genere.

La mortalità per malattie cardiovascolari e per malattia coronarica (CHD) non è diminuita nelle donne negli ultimi 30 anni come invece è accaduto per gli uomini. La mortalità da infarto miocardico acuto dopo i 70 anni è più alta nelle donne rispetto agli uomini e la sopravvivenza a 6 mesi è più bassa per le donne. Molto spesso la CHD nelle donne è sottostimata soprattutto in giovane età o in presenza di diabete e la malattia è più grave e complicata.

Inoltre, le donne hanno una maggiore frequenza cardiaca a riposo, un intervallo QT più lungo, con aumento del rischio di torsione di punta indotta da farmaci. Le donne con fibrillazione atriale sono ad alto rischio di ictus e nel contempo sono meno trattate con anticoagulanti e ricevono meno procedure di ablazione degli uomini.

L'ictus di qualsiasi origine è più frequente nelle donne che negli uomini. In gran parte delle ricerche su dislipidemia e CHD sono coinvolti solo uomini di mezza età e solo in pochissimi casi sono indagate piccole coorti di donne.

Il diabete di tipo 2 è un potente fattore di rischio coronarico nelle donne, aumenta il rischio di sviluppare o

morire di CHD da tre a sette volte, rispetto all'aumento del rischio di due-tre volte negli uomini.

Farmacologia

Le differenze di genere nella farmacocinetica (PK) e nella farmacodinamica (PD) dei farmaci sono state riconosciute e svolgono un ruolo chiave riguardo all'efficacia e ai profili di sicurezza dei farmaci.

Anche l'escrezione renale è potenzialmente influenzata dal genere, come dimostrato dalla clearance della digossina che, come riportato, è inferiore del 12-14% nelle donne rispetto agli uomini.

Mentre i dati di farmacodinamica legati al genere sono limitati, le evidenze suggeriscono che le donne siano più inclini allo sviluppo di effetti collaterali e a differenti risposte farmacologiche ai trattamenti, il che potrebbe tradursi anche in diversi esiti clinici. Seguono alcuni esempi di differenze di genere per i farmaci cardio-vascolari (CV).

Statine: riducono gli eventi CV e la mortalità per tutte le cause in uomini e donne ma il genere femminile è uno dei fattori di rischio predisponenti alla miopatia.

ACE-inibitori: sono efficaci nelle donne con scompenso cardiaco sintomatico (HF) ma i dati di efficacia nelle donne con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica sono inconcludenti. Gli effetti collaterali, per esempio la tosse, sono risultati significativamente più frequenti nel sesso femminile.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e anti-antagonisti: utilizzati in strategie add-on nel trattamento di HF sono ugualmente efficaci in donne e uomini.

β -bloccanti (propranololo e metoprololo): raggiungono concentrazioni plasmatiche più elevate nelle donne che negli uomini, con conseguente aumento del rischio di tossicità.

Verapamil: L'aumento della biodisponibilità e la riduzione della clearance del verapamil assunto per via orale causa nelle donne rispetto agli uomini una maggiore riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

ASA: In un'analisi post hoc del Women Health Initiative study⁽²⁾, le donne di età ≥ 65 anni, hanno mostra-

to – con ASA – una significativa riduzione del rischio di ictus ischemico e una piccola riduzione del rischio di infarto del miocardio; tra le donne ≤ 65 anni di età, non c'era vantaggio sull'infarto miocardico e un piccolo beneficio nella riduzione del rischio di ictus. Nell'analisi stratificata riguardo al sesso, dati combinati sulle donne dagli studi WHS⁽²⁾, HOT⁽³⁾ e PPP⁽⁴⁾ indicano che la terapia con aspirina è stata associata con una significativa riduzione del 19% del rischio di ictus senza riduzione del rischio di infarto miocardico.

Cancro

La scarsa rappresentanza delle donne negli studi clinici è un punto cruciale.

Il **carcinoma del colon-retto** è la seconda causa di morte per cancro in entrambi i sessi in Europa e negli Stati Uniti. Uno studio retrospettivo su oltre 147.000 pazienti (dati SEER) ha dimostrato che il cancro del colon-retto si verifica nelle donne in media 5 anni più tardi rispetto agli uomini, la mortalità si è quindi spostata verso donne più anziane (di conseguenza dovrebbero essere rivalutata la durata degli screening nelle donne).

Vi sono significative differenze su base farmacogenetica della tossicità da fluoropirimidine nelle donne e vi è una minore tossicità dei farmaci anti-EGFR. Tutte queste caratteristiche dovrebbero influenzare la scelta dei protocolli di terapia.

Il sesso sembra influenzare sia lo sviluppo del **cancro del polmone** e l'efficacia dei trattamenti, soprattutto quelli biologici.

Recenti studi hanno dimostrato, in particolare, il ruolo degli estrogeni come fattore di rischio per NSCLC (non-small cell lung cancer). Le donne che ricevono terapia estrogenica sostitutiva mostrano un aumento del rischio di NSCLC con effetto additivo legato al fumo di sigaretta. Il genere femminile è un fattore prognostico indipendente nell'analisi multivariata, correlato con una prognosi migliore.

Pazienti di sesso femminile affette da **melanoma** in genere mostrano in modo significativo una più lunga sopravvivenza rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Il **diabete di tipo 2** causa un aumento della mortalità dei malati di **cancro** di entrambi i sessi. Il tasso di mortalità delle femmine con diabete di tipo 2 è superiore a quello dei maschi. Esistono differenze di genere riguardo alla tossicità correlata alla chemioterapia. In particolare, le donne sono più a rischio di disfunzione ventricolare sinistra dopo chemioterapia con antracicline somministrate durante l'infanzia.

Numerosi studi hanno riportato un aumento della percezione del dolore nelle donne e una ridotta risposta agli **oppioidi**.

Per raggiungere lo stesso effetto antalgico, le dosi di **morfina** devono essere aumentate del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Nonostante questo, di

solito le donne ricevono dosi più basse di oppioidi rispetto agli uomini con la stessa intensità di dolore.

Malattie del fegato

Il miglior esempio di differenze di genere è la **cirrosi biliare primitiva** (PBC). La PBC si manifesta con preponderanza nelle femmine (10:1).

Sovraccarico di ferro: non è una malattia gender-specifica, ma la sua prevalenza è maggiore negli uomini che nelle donne, in genere l'insorgenza della malattia è più tardiva nelle femmine che negli uomini, probabilmente a causa dell'effetto protettivo del periodo mestruale.

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD): in realtà è considerata espressione epatica della sindrome metabolica. I dati raccolti dagli studi epidemiologici dimostrano che NAFLD è più diffusa negli uomini che nelle donne. I livelli circolanti di estrogeni potrebbero avere un effetto protettivo sullo sviluppo di steatosi epatica.

L'epatite C (HCV) è attualmente la causa più frequente di malattia epatica cronica, (cirrosi e carcinoma epatocellulare) e rappresenta un'indicazione importante per il trapianto di fegato nei paesi industrializzati. È stata descritta una probabilità due volte maggiore di essere infettate per le ragazze rispetto ai ragazzi e questo riflette differenze biologiche di genere nella suscettibilità o sulla risposta immunitaria alle infezioni. La progressione della fibrosi è inferiore nelle donne prima della menopausa ma questo vantaggio rispetto agli uomini scompare dopo la menopausa ed è possibile rallentare un'accelerazione con la terapia ormonale sostitutiva.

Metabolismo osseo e osteoporosi

Nell'adulto il rischio di qualsiasi tipo di frattura è due/tre volte superiore nelle donne rispetto agli uomini.

I tassi di mortalità dopo frattura dell'anca sono più elevati negli uomini rispetto alle donne. Durante il soggiorno in ospedale dopo frattura dell'anca, la mortalità è due volte maggiore negli uomini che nelle donne (10% vs 5%) e dopo 1 anno i tassi di mortalità possono raggiungere il 30-48% negli uomini, rispetto al 18-25% nelle donne. Questa differenza è dovuta principalmente alle comorbilità che precedono la frattura, che in generale sono peggiori negli uomini che nelle donne.

L'utilizzo della densitometria ossea come screening è almeno quattro volte superiore nelle donne che negli uomini. Questo suggerisce chiaramente una sottostima diagnostica genere-specifica per l'osteoporosi negli uomini.

Numerosi farmaci sono stati studiati per la prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca

nelle donne ma al contrario, pochi dati sono disponibili per la prevenzione farmacologica delle fratture nei maschi.

Conclusioni

Emerge dalla letteratura come nei due sessi, anche per identica patologia, non sia sempre possibile applicare gli stessi protocolli di screening o di terapia e come i dati di farmacodinamica legati al genere siano limitati. La suscettibilità alle malattie e gli effetti collaterali dei farmaci mostrano differenze nei due sessi. L'evidenza scientifica suggerisce che le donne siano più inclini allo sviluppo di effetti collaterali e a differenti risposte farmacologiche ai trattamenti, cosa che potrebbe tradursi anche in diversi esiti clinici.

Inoltre l'utilizzo e la tempistica di alcune metodiche di screening mostra notevoli differenze tra i sessi suggerendo chiaramente una sottostima diagnostica genere-specifica.

Messaggio chiave. La medicina specifica di genere è lo studio di come le malattie differiscano tra uomini e donne in termini di fisiopatologia, segni clinici, prevenzione, trattamento e impatto psico-sociale.

La medicina genere-specifica ha necessità di ricostruire un equilibrio per capire come differenti segni

clinici, procedure diagnostiche ed esigenze terapeutiche siano diverse in uomini e donne.

Ricadute cliniche

Questa nuova dimensione della medicina ha bisogno di nuovi investimenti nella ricerca ma anche della riorganizzazione della didattica medica e delle politiche sanitarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med. 51:713-27, 2013.
2. Langer RD, White E, Lewis CE, Kotchen JM, Hendrix SL, Trevisan M. The Women's Health Initiative Observational Study: baseline characteristics of participants and reliability of baseline measures. Ann Epidemiol. 13(9 Suppl):S107-21, 2003.
3. Kjeldsen ES, Hedner T, Jamerson K et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: Home Blood Pressure in Treated Hypertensive Subjects. Hypertension. 31:1014-1020, 1998.
4. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care. 26:3264-72, 2003.



Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Grosse Koalition (Larghe Intese) tra diabete e cuore

Broad Agreements between diabetes and heart

A cura di



Massimo Michelini
Reggio Emilia

Messaggio chiave: le strette interrelazioni biologiche tra diabete e malattia cardiovascolare hanno indotto due grandi Società Scientifiche a collaborare per la stesura di Linee Guida, basate su raccomandazioni clinico-operative ed algoritmi per la diagnosi ed il management di pazienti con prima diagnosi di diabete e prima diagnosi di malattia cardiovascolare, in un ambito di *patient centered care*.

Larghe Intese

Le ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases realizzate nel 2013 in collaborazione con EASD⁽¹⁾, rivestono particolare importanza in quanto basate sulle crescenti evidenze della *relazione tra diabete e malattia cardiovascolare* che hanno reso necessario procedere ad un update su nuove raccomandazioni clinico-operative solo cinque anni dopo quelle redatte nel 2007.

I trend epidemiologici delineano un'epidemia impressionante di 552 milioni di pazienti diabetici noti e non noti, prevista nel 2030. In oltre la metà di essi la mortalità e una gran parte della morbilità è correlata alla malattia cardiovascolare. Le basi comuni, fisiopatologiche e cliniche delle due patologie sono ben definite e legate a: liberazione di FFA e di citokine, presenza di ROS che, rispettivamente, riducono l'insulino-sensibilità ed alterano l'attivazione dei recettori insulinici; gli altri fattori in campo che determinano un incremento del rischio atero-trombotico sono disfunzione endoteliale, stress ossidativo, infiammazione vascolare associata a disfunzione dei macrofagi, dislipidemia aterogena e alterazioni coagulative della funzione piastrinica.

Partendo da questi presupposti le LG 2013 sono state scritte per il *management della combinazione tra malattia cardiovascolare (o i suoi fattori di rischio) il diabete* e non come linee guida separate per le due condizioni.

Evidenze ormai consolidate

Sebbene le raccomandazioni contenute nelle LG per il controllo dei fattori di rischio, siano ampiamente consolidate, rappresentando elementi di certezza, alcuni chiarimenti e puntualizzazioni terapeutiche nella gestione della patologia

diabetica complicata da malattia cardiovascolare sono utili per migliorare l'appropriatezza terapeutica.

Per il controllo dello *stile di vita* vengono raccomandati: dieta con assunzione quotidiana di grassi inferiore al 35% del totale con <10% di grassi saturi, di fibre in quantità >40 gr/die; attività fisica >150 min/settimana, combinando esercizi di resistenza ad attività aerobia; cessazione del fumo.

Per il *controllo glicemico* viene confermata la metformina come first line therapy; viene enfatizzato il pericolo dell'ipoglicemia come causa di aritmie o eventi cardiovascolari, soprattutto in presenza di neuropatia autonoma; è accettato che non tutti i pazienti traggano beneficio da un atteggiamento eccessivamente aggressivo: mentre infatti esiste una correlazione lineare tra valore dell'HbA1c ed aumento del rischio micro-vascolare, più complesso risulta la relazione tra HbA1c e rischio macro-vascolare, precedente alla comparsa di diabete, conclamato e legato alla insulino-resistenza ed ad altri fattori di rischio. Vengono confermati i principi derivati dai grandi trials: rimangono quindi valide le risultanze dei follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS, che testimoniano la memoria metabolica di un controllo glicemico intensivo e precoce, ma anche, e soprattutto le indicazioni emerse dagli studi ACCORD e ADVANCE circa la personalizzazione della terapia legata alla stratificazione dei pazienti.

A questo riguardo, anche per il *controllo pressorio*, nuove evidenze indicano come il controllo eccessivamente intenso con valori sistolici < 130 mmHg, se non in pazienti con retinopatia o proteinuria, non determini ulteriori vantaggi negli outcomes cardiovascolari ed anzi siano da evitare effetti collaterali importanti come l'ipotensione e la caduta del filtrato renale, soprattutto nei pazienti con età avanzata e lunga durata di malattia.

Confermato il ruolo fondamentale degli ACE-I e degli ARBS, evitandone però, la loro simultanea somministrazione; ribadito, inoltre, come non abbia una rilevanza clinica, rispetto al principale obiettivo del calo pressorio, in pazienti diabetici noti, l'utilizzo di beta-bloccanti o diuretici tiazinici, il fatto che siano associati ad un aumento del rischio di sviluppo di nuovo diabete, anche se queste classi di farmaci dovrebbero essere evitate come prima scelta nei pazienti con sindrome metabolica.

A differenza di quanto dimostrato nel controllo glicemico e con l'uso di statine, non esiste una memoria metabolica nel trattamento pressorio, che quindi necessita di continui e stretti controlli e aggiustamenti terapeutici.

È evidente la prevenzione degli eventi cardiovascolari con l'abbassamento dei *valori delle LDL* con statine, meno evidente se tale effetto si mantenga con l'associazione con l'ezetimibe; anche in questo caso il rilievo di insorgenza di nuovo diabete in corso di trattamento con statine viene dall'FDA definito ampiamente sottostimato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari indotti dalla riduzione delle LDL; confermato in prevenzione primaria l'uso delle statine in pazienti diabetici a rischio molto alto con target < a 70 mg/dl ed ad alto rischio con target < a 100mg/dl.

Alcuni problemi

I risultati dei trattamenti farmacologici cardiovascolari sono simili nei pazienti con o senza diabete e considerando il più alto rischio per eventi cardiovascolari il beneficio assoluto

è considerevolmente più alto nei diabetici, quindi con un NNT, per evitare un evento cardiovascolare, più basso.

Anche se quindi si assiste ad un miglioramento della mortalità post infartuale intraospedaliera ed a lungo termine, i pazienti diabetici, soprattutto le donne, hanno ancora una peggior prognosi cardiovascolare, soprattutto per la più alta prevalenza di complicanze oltre che per un trattamento terapeutico non sempre adeguato.

Vi sono inoltre altre limitazioni: ad esempio i dati derivati dai vari trial relativi ai trattamenti farmacologici sono sempre estrapolati da sottogruppi di pazienti diabetici, con fenotipo non sempre ben definito e spesso non si tiene sufficientemente conto che spesso i pazienti affetti da malattia cardiovascolare hanno una sindrome metabolica o un diabete non diagnosticato. Oltre alla **raccomandazione farmacologiche** precedentemente descritte non vi sono più dubbi riguardo l'utilizzo dei beta bloccanti, soprattutto i più cardioselettivi, i cui effetti benefici nell'angina e nel post infarto sono superiori all'incremento dell'insulino-resistenza, con aumento del rischio di comparsa di diabete ed al mascheramento dei sintomi dell'ipoglicemia. Tra i gaps in knowledge non è ancora perfettamente chiaro quale sia il controllo glicemico ottimale nei pazienti con sindrome coronarica acuta, per migliorarne la prognosi peggiorata dall'iperglicemia; in particolare non è ancora chiaro se la modulazione metabolica mediante infusione di glucosio-insulina-potassio (GIK), possa effettivamente contribuire a ridurre le dimensioni dell'area infartuata; la seconda strategia, l'infusione di insulina-glucosio, determina una riduzione della mortalità solo in quanto attua un controllo del compenso glicemico, ottenibile comunque con altri trattamenti ipoglicemizzanti, anche se nel setting di un evento coronarico acuto l'infusione parenterale di insulina rimane l'unica strategia percorribile. Ormai è definito come si debba intervenire quando i valori glicemici superino i 180 mg/dl e come sia evidente il pericolo della ipoglicemia, in quanto aumenta il rilascio di catecolamine aggravando l'ischemia miocardica e provocando la comparsa di aritmie.

Non dimentichiamo inoltre...

...che i pazienti diabetici e cardiopatici debbano essere screenati alla ricerca di **arteriopatia periferica**, soprattutto carotidea ed agli arti inferiori, spesso già presente al momento della diagnosi; le amputazioni agli arti inferiori rappresentano circa il 50% della amputazioni non traumatiche e dopo amputazione la mortalità nei pazienti diabetico a tre anni è meno del 50%, soprattutto per causa cardiovascolare;

...che l'interdipendenza tra **diabete, cuore e rene** è chiara se si tiene conto che il diabete mellito è un fattore di rischio per outcomes cardiovascolari e renali e l'alterazione della funzione renale, l'albuminuria e la riduzione del filtrato, siano esse stesse predittori indipendenti di outcomes cardiovascolari; la stessa albuminuria e le alterazioni del filtrato glomerulare risentono positivamente del controllo glicemico e pressorio.

Alcuni punti controversi

Al di là di queste certezze alcuni punti rimangono in parte ancora controversi come lo screening della cardiopatia ischemica silente o l'antiaggregazione primaria, mentre altri ambiti sembrano ormai chiariti come la rivascularizzazione nei pazienti diabetici e la cardiopatia diabetica; ma questi argomenti insieme, alla stimolanti quesiti diagnostici sollevati dalla intrigante storia naturale del diabete come glicemic continuum, saranno meglio affrontati nel commento alla linea guida.

BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 34, 3035–3087 2013 doi:10.1093/eurheartj/eh108.



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;17:121-124



Diabete e tumori

Aumentata mortalità post-operatoria nei pazienti oncologici diabetici

9 luglio 2010 – L'incidenza di molte neoplasie è aumentata tra i soggetti diabetici, ed è stato calcolato che una percentuale compresa tra il 10 e il 20% dei pazienti oncologici di nuova diagnosi sia affetta da diabete di tipo 2. Questi individui presentano un rischio di mortalità operatoria superiore del 51% rispetto a quelli con normale metabolismo del glucosio (dopo correzione per età, sesso e comorbidità), secondo quanto riportato dalla Dott.ssa Bethany B. Barone e coll. (Baltimora, Maryland; USA) sul numero di aprile di Diabetes Care.

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica e una metanalisi degli studi che hanno valutato la mortalità post-operatoria a breve termine (intraospedaliera o entro 30 giorni dalla dimissione) nei pazienti oncologici, identificando una ventina di studi prospettici per i quali risultavano soddisfatti i criteri qualitativi prespecificati, relativi a una mediana di 427 pazienti ciascuno. Un diabete pre-esistente è risultato associato a una probabilità aumentata di mortalità post-operatoria per tutti i tipi di neoplasie (OR 1,85; IC 95% da 1,40 a 2,45), con valori più elevati per le neoplasie del sistema gastrointestinale (colon, pancreas, fegato e tratto gastroesofageo).

Secondo le conclusioni degli autori, la gestione del diabete prima, durante e dopo l'intervento è d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici, probabilmente attraverso la modulazione del rischio di sepsi e infezioni e quello di mortalità cardiovascolare. Tra i limiti dello studio, occorre considerare l'eterogeneità delle popolazioni di soggetti esaminate, i possibili fattori confondenti e la mancanza di un confronto di sopravvivenza tra pazienti oncologici sottoposti a intervento o meno, giacché la presenza di diabete potrebbe influenzare le decisioni terapeutiche e spingere i curanti a orientarsi verso scelte non chirurgiche.

Diabetes Care 2010;33:931-939.

Complicanze endocrino-metaboliche dei nuovi trattamenti antitumorali

10 maggio 2013 – Le terapie a bersaglio molecolare con inibitori tirosinici sono divenute, negli ultimi anni, dei capisaldi nel trattamento di varie forme tumorali, solide o ematologi-

che. Le tirosin-kinasi catalizzano la fosforilazione di specifici residui tirosinici che fungono da importanti regolatori nelle vie cellulari di segnale che controllano la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi, ma anche l'angiogenesi, l'invasività vascolare e la diffusione metastatica; altre serina/treonina-kinasi (come BRAF e MAPK) stanno rapidamente emergendo quali target per il trattamento delle neoplasie tiroidee e dei melanomi, attraverso inibitori tirosinici a piccola molecola o anticorpi monoclonali contro i recettori o i loro ligandi. Questa innovativa classe di farmaci può tuttavia influenzare, attraverso meccanismi d'azione diversi, il sistema endocrino e il metabolismo. L'impiego clinico di queste molecole ha fatto emergere reazioni avverse non sempre attese riguardanti prevalentemente la funzionalità tiroidea, il metabolismo osseo, la crescita somatica, la funzione gonadica, lo sviluppo fetale e il metabolismo del glucosio.

La Dott.ssa Maya B. Lodish (Bethesda, Maryland; USA) è l'autrice di una rassegna clinica pubblicata di recente sul Journal of Clinical Endocrinology. Le alterazioni glicemiche non sono tra le complicanze più comuni o invalidanti di questi farmaci, anche se modeste variazioni (riduzioni o aumenti, generalmente transitori) sono state descritte per molti inibitori tirosin-kinasici (dasatinib, imatinib, sorafenib e sunitinib). Il farmaco con maggior effetto iperglicemizzante risulta il nilotinib, utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica: iperglicemie rilevanti sono state descritte nel 12% circa dei soggetti trattati. Anche se tale complicanza non ha mai determinato l'interruzione del trattamento, risultando agevolmente controllabile, gli autori sottolineano l'importanza di acquisire consapevolezza in merito a questo possibile effetto, che può richiedere modificazioni della gestione di un diabete già noto o la slatentizzazione di forme iniziali.

La review è dettagliata e interessante, anche se non comprende nella valutazione gli effetti cardiovascolari e sul compenso pressorio di molti nuovi agenti antitumorali, alcuni dei quali (su tutti, sunitinib e trastuzumab) possono esercitare effetti sfavorevoli dei quali occorre tener conto nella gestione di persone con diabete e cardiopatie preesistenti.

J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1333-1342.

Neuropatia

Trattamento della neuropatia diabetica dolorosa: evidenze e linee-guida

23 settembre 2011 – L'American Diabetes Association, attualmente, raccomanda l'amitriptilina (antidepressivo triciclico) quale farmaco di prima linea nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (NDD); tale molecola, negli Stati Uniti, viene prescritta "off-label" per la NDD, dal momento che gli unici farmaci autorizzati dalla Food and Drug Administration per questa indicazione sono il pregabalin (antiepilettico analogo dell'acido gamma-aminobutirrico - GABA) e la duloxetina (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina).

Nel maggio scorso, la rivista Neurology ha pubblicato le linee-guida sulla NDD emanate congiuntamente dall'American

Academy of Neurology, dall'American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine e dall'American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (1). Questo documento, basato su una revisione sistematica della letteratura pubblicata negli ultimi 50 anni, premia il pregabalin come farmaco con un livello di evidenza d'efficacia di tipo "A" (supportata da almeno 2 studi randomizzati di buona qualità), dichiarando venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, gabapentin, acido valproico, oppioidi (morfina solfato, tramadolo e ossicodone a rilascio modificato) e capsaicina come "probabilmente efficaci", con un livello "B" (vale a dire, supportati da studi di qualità metodologicamente inferiore). Vengono giudicate insufficienti le evidenze a favore di altri trattamenti, quali quelli non farmacologici (stimolazione elettrica, trattamenti con campi magnetici o con laser a bassa intensità, massaggi Reiki, ecc.). Le linee-guida, comunque, invocano la conduzione di studi di confronto tra le varie opzioni terapeutiche.

Una prima risposta in questo senso giunge da un trial condotto dalla Dott.ssa Harjot Kaur (Chandigarh, India) e coll., pubblicato su *Diabetes Care* (2). Si tratta di uno studio, randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato duloxetina (20, 40 o 60 mg/die) e amitriptilina (10, 20 o 50 mg/die) nella NDD. La sperimentazione prevedeva il trattamento per 6 settimane (per via orale) di 58 soggetti con uno dei due farmaci, incrementandone gradualmente la posologia, e quindi il cross-over al trattamento per altre 6 settimane con l'altra molecola dopo un periodo analogo di wash-out. I due trattamenti hanno mostrato un'efficacia antalgica analoga, misurata con l'ausilio di una scala visuale analogica (con un punteggio 0-100): si è ottenuta un'attenuazione del dolore buona (>50%), moderata (25-50%) e lieve (<25%) rispettivamente nel 55, 24 e 15% dei soggetti trattati con amitriptilina, e nel 59, 21 e 9% di quelli trattati con duloxetina. I due farmaci hanno mostrato risultati sovrapponibili anche in termini di tollerabilità (endpoint secondario), con la secchezza delle fauci quale evento avverso più frequente per l'amitriptilina e la stipsi per la duloxetina. Entrambi sono risultati associati a sonnolenza. Il limite dello studio è dato dal basso numero di soggetti, arruolati presso un singolo Centro.

1. *Neurology* 2011;76(20):1758-1765.
2. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 818-822.

Iperuricemia e cardiopatia ischemica

Correlazione tra iperuricemia e ictus ischemico nei soggetti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra

7 maggio 2004 – Secondo una presentazione tenutasi recentemente a New Orleans, nell'ambito del congresso annuale dell'American College of Cardiology, elevati livelli di acido urico rappresentano un fattore di rischio indipendente di ictus ischemico, per lo meno nei soggetti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).

Lo studio è stato condotto dal Dott. Jorge Kizer e coll. (New York, USA) su poco meno di 9200 soggetti ipertesi con

IVS (documentata elettrocardiograficamente), nell'ambito dello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension). I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 4,8 anni, dopo randomizzazione tra due diversi regimi antiipertensivi.

Durante il periodo di follow-up si sono verificati 480 episodi di ictus ischemico. All'analisi multivariata, calcolata secondo i quartili di uricemia divisi per sesso, si è dimostrato un rischio di ictus ischemico significativamente maggiore per gli individui nel quartile più elevato, rispetto a quello inferiore. Tale relazione permaneva dopo correzione per BMI, etnia, grado di IVS, attività fisica e insufficienza renale. Una relazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari era stata ipotizzata anche in passato, pur mancando dati certi circa l'indipendenza di tale fattore di rischio.

Occorrono ulteriori studi, concludono i ricercatori, per confermare il dato e valutare se un trattamento ipouricemizzante possa revertire tale incremento del rischio.

1. American College of Cardiology website <http://www.acc.org/>
2. ACC Annual Scientific Session, New Orleans, Louisiana, USA: 7-10 marzo 2004 <http://www.acc04online.acc.org/>

Uricemia e rischio cardiovascolare

6 febbraio 2009 – Già nel XIX secolo, alcuni metabolisti avevano ipotizzato l'esistenza di una correlazione tra iperuricemia e gotta da un lato e diabete, ipertensione arteriosa, nefropatie e cardiopatie dall'altra.

L'ipotesi cadde nel vuoto per riemergere a metà degli anni '50 del secolo scorso, e lo stesso si è ripetuto periodicamente nei decenni successivi: numerosi studi epidemiologici hanno descritto una relazione tra livelli plasmatici di acido urico (anche non francamente elevati) e un'ampia gamma di cardiopatie, tra le quali l'ipertensione, la sindrome metabolica, la cardiopatia ischemica, le cerebrovascolopatie, più la demenza, la pre-eclampsia, le apnee ostruttive del sonno e il danno renale.

Malgrado il Framingham Heart Study abbia dimostrato che l'acido urico non è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, e sebbene la maggior parte delle società scientifiche non riconosca a tale parametro un ruolo specifico nell'ambito della sindrome metabolica (se non quello di semplice marker, peraltro piuttosto aspecifico), l'importanza relativa di tali associazioni resta controversa.

Un'interessante e dettagliata review su quest'argomento, del Dott. Daniel I. Feig (Houston, Texas; USA) e coll., è dedicata dal *New England Journal of Medicine*, che riassume gli studi principali in proposito. Secondo molti esperti, più che quello causale potrebbe ricoprire il ruolo di fattore circostanziale, quale complice o semplice testimone innocente di una situazione metabolica sfavorevole per il sistema cardiovascolare. In questo senso, non essendovi evidenze che la riduzione farmacologica di un'iperuricemia asintomatica possa apportare dei vantaggi cardiovascolari, gli autori sottolineano la necessità di attendere risultati definitivi dagli studi, prima di assumere abitudini interventistiche.

N Engl J Med 2008;359(17):1811-1821.

Linee-guida dell'American College of Rheumatology su iperuricemia sintomatica e gotta

28 gennaio 2013 – La gotta è un disturbo che si manifesta con uno spettro di caratteristiche cliniche e istologiche, determinato da eccessivi livelli di acido urico (generalmente, con valori di uricemia > 6,8-7,0 mg/dl). Gran parte delle manifestazioni cliniche sono mediate dal deposito di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni, nei tendini e nei tessuti, innescando reazioni infiammatorie locali immuno-mediate. Generalmente si presenta con episodi artritici acuti, ma può evolvere in forme croniche coinvolgenti più articolazioni, o con tofi periarticolari, cutanei o auricolari. A livello renale, l'iperuricemia può determinare urolitiasi e nefropatia interstiziale. La gotta è una patologia che interessa circa il 4% degli adulti, negli Stati Uniti, ed è favorita da condizioni quali il diabete, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, oltre che dall'impiego di farmaci (per es., diuretici tiazidici). A sua volta, l'iperuricemia può esercitare effetti sfavorevoli su comorbidità renali, metaboliche e cardiovascolari.

Sul numero di ottobre della rivista *Arthritis Care & Research* sono state pubblicate le linee-guida 2012 dell'American College of Rheumatology sulla gestione e la terapia della gotta, con raccomandazioni sistematiche sul profilo rischi/benefici dei trattamenti farmacologici e sullo stile di vita. Una seconda parte del documento riguarda la terapia analgesica e antinfiammatoria degli attacchi acuti e la profilassi farmacologica. Tra le raccomandazioni con livello di evidenza più elevato, relativamente al trattamento dell'iperuricemia sintomatica, troviamo:

1. l'allopurinolo e il febuxostat (inibitori della xantina ossidasi) sono da considerare le opzioni farmacologiche di prima linea, ricorrendo al probenecid in caso di controindicazione alle prime due molecole;
2. i valori target di uricemia cui puntare sono almeno <6 mg/dl;
3. a tale scopo, è necessario titolare i farmaci utilizzati fino al dosaggio massimo di 800 mg/die per l'allopurinolo (partendo da 100 mg/die) e 120 mg/die per il febuxostat;
4. il pegloticase (in infusione iv) è considerato appropriato per i soggetti con espressione grave della malattia, refrattari o intolleranti ai trattamenti di prima linea;
5. fondamentale è il ruolo dell'educazione del paziente alla modificazione dello stile di vita e alla gestione delle comorbidità.

Tra le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento degli attacchi di artrite gotosa acuta:

1. i farmaci di prima scelta per le forme lievi-moderate sono i FANS, gli steroidi o la colchicina orale, in monoterapia;
2. nella profilassi, è consigliato l'impiego della colchicina (prima d'iniziare la terapia ipouricemizzante);
3. la profilassi deve proseguire per 3-6 mesi dopo il raggiungimento del target di uricemia senza comparsa di nuovi tofi, o con risoluzione di quelli presenti.

La linea-guida è corredata da algoritmi diagnostici-terapeutici e da raccomandazioni sullo stile di vita.

Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.

Saxagliptin e inibitori DPP-4

Saxagliptin e rischio cardiovascolare

(Roberta Manti)

16 aprile 2012 – L'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 si correla sia alle comorbidità frequentemente associate (obesità, ipertensione, dislipidemia) sia agli effetti diretti della cronica elevazione della glicemia plasmatica. Numerosi studi epidemiologici hanno infatti dimostrato una stretta associazione tra livelli crescenti di HbA1c e rischio di complicanze cardiovascolari, oltre che una correlazione tra HbA1c e mortalità per tutte le cause. Peraltro, recentemente l'attenzione si è anche focalizzata sui possibili effetti diretti dei farmaci ipoglicemizzanti sugli eventi cardiovascolari, in particolare dopo il ritiro dal commercio del rosiglitazone.

Il Dott. M. Cobble (Canyons Medical Center, Sandy; Utah, USA), nella sua review(1), ha valutato i dati di letteratura disponibili su rischio cardiovascolare e saxagliptin, un inibitore selettivo della dipeptidyl peptidasi-4 (DPP-4). In particolare, sono stati valutati i dati di 6 studi di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, riguardanti l'efficacia e la sicurezza di: saxagliptin 2,5 - 5 e 10 mg vs. placebo in monoterapia; saxagliptin 2,5 - 5 e 10 mg in add-on con metformina vs. placebo; saxagliptin 2,5 e 5 mg in add-on con un glitazone o una sulfonilurea vs. placebo; e saxagliptin 5 e 10 mg in associazione con metformina in pazienti di nuova diagnosi vs. monoterapia con metformina.

In tutti gli studi, saxagliptin ha mostrato un miglioramento del controllo glicemico (significativa riduzione di HbA1c, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale rispetto ai controlli), risultando ben tollerato; inoltre da questi studi si evince che il saxagliptin ha un effetto clinicamente neutro sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sui livelli di lipidi, tutti marker di rischio cardiovascolare. Per una migliore definizione del profilo di sicurezza del saxagliptin vengono inoltre riportati i risultati di una metanalisi retrospettiva di dati raccolti da 8 trial clinici (fase II e III), per un totale di 3356 pazienti trattati con saxagliptin e 1251 soggetti in terapia di controllo (placebo, metformina, glibenclamide o un glitazone). Complessivamente, lo 0,7% dei pazienti in terapia con saxagliptin ha registrato un evento cardiovascolare maggiore (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) vs. l'1,4% dei pazienti trattati con i farmaci di confronto. Nell'analisi di rischio relativo con saxagliptin l'hazard ratio è risultato 0,43 (IC 95% 0,23-0,80), mentre il numero di eventi cardiovascolari per 1000 pazienti trattati-anno è risultato più basso per tutti i regimi di trattamento con saxagliptin vs. tutti i farmaci di confronto. I risultati di questa metanalisi concordano con quelli di metanalisi condotte per altri inibitori della DPP-4, che non hanno dimostrato un incremento di rischio cardiovascolare per questa categoria di farmaci.

I risultati degli studi di fase II e III sul saxagliptin, riportati nella review del Dott. Cobble, indicano che non solo il saxagliptin non si associa a un aumentato rischio cardiovascolare, ma potrebbe avere un effetto protettivo; importanti informazioni aggiuntive si otterranno da un ampio trial randomizzato di post-marketing che ha l'obiettivo di caratterizzare ulteriormente il profilo cardiovascolare del farmaco: lo studio Saxa-

gliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)(2).

1. Cardiovascular Diabetology 2012;11:6.
2. SAVOR-TIMI 53
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886>.

Saxagliptin in monoterapia nel paziente affetto da diabete di tipo 2: risultati di un trial clinico randomizzato e controllato

(Roberta Manti)

12 novembre 2012 – Sono stati recentemente pubblicati dati di efficacia e sicurezza circa l'utilizzo in monoterapia di un inibitore della DPP4, il saxagliptin, in pazienti affetti da diabete tipo 2 in scarso compenso metabolico.

Il Dott. R. Frederich (Princeton, USA) e coll. hanno condotto un trial clinico randomizzato e controllato per gruppi paralleli, in doppio cieco, reclutando pazienti da 72 Paesi tra Stati Uniti, Russia, India e Taiwan. La popolazione oggetto dello studio era formata da 365 individui d'età compresa tra 18 e 77 anni, affetti da diabete mellito tipo 2 in scarso compenso (HbA1c 7-10%) non ancora in trattamento farmacologico ("naive").

Nello studio erano previsti 5 bracci di trattamento: saxagliptin 2,5 mg ogni mattino; saxagliptin 2,5 mg titolabile sino a 5 mg ogni mattino; saxagliptin 5 mg ogni mattino; saxagliptin 5 mg ogni sera; o placebo. Obiettivo principale era la valutazione di efficacia e sicurezza della monoterapia con saxagliptin per un follow-up breve di 24 settimane; peraltro lo studio ha previsto un'estensione di follow-up fino a 76 settimane. Durante le prime 24 settimane, i soggetti in scarso compenso (secondo criteri predefiniti) erano eligibili per una terapia di "salvataggio" con metformina, mentre al termine del follow-up breve i pazienti che avevano completato la prima fase o erano stati "salvati" potevano entrare nell'estensione di follow-up con le seguenti modalità: i soggetti che avevano completato tutte le visite della prima fase e non avevano soddisfatto i criteri per il "salvataggio" potevano titolare il saxagliptin fino a

10 mg sulla base dei livelli di HbA1c; quelli che avevano ricevuto placebo durante il follow-up breve e non erano stati "salvati" venivano spostati a terapia con metformina 500 mg "in cieco"; i pazienti che avevano soddisfatto i criteri di "salvataggio" nelle prime 24 settimane rimanevano con lo stesso trattamento rispetto all'inizio dello studio, ma associato a metformina "in aperto" a dosaggio titolabile fino a 2000 mg. Era prevista una terapia di salvataggio con metformina anche nei pazienti con cattivo controllo glicemico, nell'estensione del follow-up, mentre i pazienti del gruppo di confronto sono stati definiti "gruppo placebo" nelle prime 24 settimane e "gruppo di controllo" nell'estensione del follow-up.

A 24 settimane, lo studio ha dimostrato una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al basale in tutti i gruppi di trattamento con saxagliptin (da -0,61 a -0,71%) significativamente più elevata rispetto alla riduzione ottenuta nel gruppo placebo (-0,26%); significativamente ridotta è risultata anche la glicemia a digiuno nei gruppi trattati con saxagliptin al mattino rispetto al placebo, mentre tale significatività non è stata ottenuta nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg la sera. Anche nel prolungamento del follow-up fino a 76 settimane, la riduzione della glicata rispetto al basale si è mantenuta maggiore nei gruppi trattati con saxagliptin rispetto al gruppo di controllo, risultando peraltro attenuata soprattutto nei gruppi inizialmente trattati con 5 mg al mattino, 2,5/5 mg al mattino e 5 mg la sera. Per quanto riguarda i dati di sicurezza, il saxagliptin è risultato sostanzialmente ben tollerato sia nel follow-up breve sia in quello lungo; in particolare, è risultata simile l'entità di eventi avversi seri o interruzioni di trattamento dovute a eventi avversi nei gruppi in terapia con saxagliptin rispetto ai gruppi di confronto, mentre si è rilevata una bassa incidenza di ipoglicemie in tutti i gruppi.

In conclusione, questo trial dimostra un vantaggio della monoterapia con saxagliptin rispetto a placebo, in termini di miglioramento del compenso sia a breve sia a lungo termine, pur con i limiti che gli autori stessi sottolineano nella discussione, come il numero limitato di pazienti nei diversi gruppi di trattamento e l'utilizzo di una terapia di salvataggio (che se da una parte assicura un miglior compenso metabolico, dall'altra può complicare l'interpretazione dei dati di efficacia). Si confermano interessanti i dati di sicurezza, che si aggiungono a precedenti dati relativi all'utilizzo degli inibitori dei DDP4 e ne ribadiscono la buona tollerabilità e la bassa predisposizione alle ipoglicemie anche su periodi di follow-up non troppo brevi.

Diabetology & Metabolic Syndrome 2012;4:36;
doi:10.1186/1758-5996-4-36.



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 50.

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 maggio 2014.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato al Giornale di AMD

<i>1^a Pagina</i>	SI	NO
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave (MAX 5) in italiano e inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2^a Pagina (riassunto)

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Testo del lavoro

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e Metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e Metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione Standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bibliografia

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>