



Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© 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
Calabria: E. Dal Moro
Campania: A. Botta
Emilia-Romagna: R. Cavani
Friuli-Venezia Giulia: M.A. Pellegrini
Lazio: R. Giordano
Liguria: A. Agliadoro
Lombardia: A. Cimino
Marche: M. Sudano
Molise: A. Aiello
Piemonte: L. Richiardi
Puglia-Basilicata: 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

Finito di stampare nel mese di marzo 2015

AIUTA LA RICERCA SUL DIABETE

Grazie al sostegno di quanti hanno scelto la Fondazione AMD sono stati avviati importanti progetti di ricerca in materia di diabete



**Non ti costa nulla
e puoi aiutare tanto**

**DESTINA IL TUO 5 PER MILLE
ALLA FONDAZIONE AMD ONLUS**

Indicando questo codice fiscale nella tua dichiarazione
dei redditi:

Fondazione AMD ONLUS 08387721007

OPPURE EFFETTUA LA TUA DONAZIONE A FAVORE DELLA RICERCA A:
Fondazione AMD Onlus - Banca Carige - IT 32 K 03431 05018 000000 227580

Seguici anche sui nostri siti dedicati al diabete e alla prevenzione: [www.diabete**no**grazie.it](http://www.diabetenograzie.it)  e www.diabete.it

AMD

il giornale di

Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Editoriale

- *È tempo per una terapia combinata da subito nel diabete tipo 2?*
F. Tuccinardi, A. Ceriello

Report da Congressi – Buona pratica clinica e terapia iniettiva

- *Introduzione*
S. Gentile
- *Come migliorare il controllo metabolico attraverso una corretta tecnica iniettiva*
K. Strauss
- *Assorbimento dell'insulina nelle diverse sedi di iniezione: una fonte trascurata di guai per la terapia insulinica?*
A. Frid
- *Il ruolo educativo del team diabetologico*
R. Chiandetti
- *Indagine sulle lipodistrofie cutanee nel diabetico insulino-trattato: survey nazionale AMD-OSDI*
S. Gentile

Report da Congressi

- *Slow medicine, per una medicina sobria rispettosa e giusta: curare la persona, non la malattia*
A. Bonaldi
- *BetaDecline: predittori noti e meno noti di deficit beta-cellulare*
Giuseppina T. Russo
- *Ipertensione e terapia antiaggregante nel paziente diabetico*
C. Rostagno
- *Effetti della sospensione degli ipoglicemizzanti orali*
A. De Micheli

Editorial

- *It's time for a combined therapy from the start in type 2 diabetes?*
F. Tuccinardi, A. Ceriello

Reports from Congresses – Good clinical practice and injection therapy

- *Introduction*
S. Gentile
- *Improving control through better injections*
K. Strauss
- *Insulin injections, what do we know so far?*
A. Frid
- *The educational role of the diabetologic team*
R. Chiandetti
- *Skin's lipodystrophy in insulin-treated diabetic subjects: a national survey AMD-OSDI*
S. Gentile

Reports from Congresses

- *Slow medicine for a measured, respectful, equitable medicine: treat the person, not the disease*
A. Bonaldi
- *BetaDecline study: known and unknown predictors of beta cellular dysfunction*
Giuseppina T. Russo
- *Hypertension and antiplatelets drugs in diabetes*
C. Rostagno
- *Effect of oral hypoglycemic drug interruption*
A. De Micheli

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Il valore del diabetologo e del team in un moderno chronic care model: la diabetes intelligence</i> N. Musacchio, R. Assaloni, A. Cimino et al. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>The importance of the diabetologist and the team in the modern chronic care model: the diabetes intelligence</i> N. Musacchio, R. Assaloni, A. Cimino et al. 	41
<hr/>		
<p>Reviews</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Inibitori del DPP-4: sono tutti uguali? Dalla farmacologia alla pratica clinica</i> S. Gentile, M.C. Rossi 	<p>Reviews</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DPP-4 inhibitors: are all the same? From pharmacology to clinical practice</i> S. Gentile, M.C. Rossi 	44
<hr/>		
<p>Case Report</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intervento di sleeve gastrectomy in paziente con diabete mellito tipo1 obesa con microinfusore: caso clinico e rassegna sintetica della letteratura</i> F. Romeo 	<p>Case Report</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sleeve gastrectomy in an obese patient with type 1 diabetes mellitus on insulin pump: a case report and brief review of the literature</i> F. Romeo 	49
<hr/>		
<p>Newsletter Annali e Rete di Ricerca AMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Newsletter Annali AMD n. 10</i> • <i>Newsletter Rete di Ricerca n. 26</i> 	<p>Research Network AMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Newsletter Annals AMD n. 10</i> • <i>Newsletter Research Network AMD n. 26</i> 	53 55
<hr/>		
<p>News – Gruppo Medicina di Genere</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>News n. 1</i> 	<p>News – Gender Medicine Workgroup</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>News n. 1</i> 	58
<hr/>		
<p>News dalla letteratura</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>News tematiche</i> 	<p>News from Scientific Literature</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Topic News</i> 	60

In copertina, foto di Marco Gargiulo donata al Giornale di AMD.

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

È tempo per una terapia combinata da subito nel diabete tipo 2?



F. Tuccinardi¹, A. Ceriello²
francot@tiscali.it

¹UOC Diabetologia ed Endocrinologia P.O. Gaeta; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona

Parole chiave: Terapia combinata, Diabete mellito tipo 2, Trattamento precoce, Approprietezza
Keywords: Combination therapy, Diabetes mellitus type 2, Early treatment, Appropriateness

Il Giornale di AMD, 2015;18:5-7

Riassunto

Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano l'uso della metformina come primo farmaco in monoterapia per la cura del diabete tipo 2 con l'indicazione ad aggiungere un secondo farmaco solo al fallimento della metformina. Questo tipo di approccio non riesce ad intervenire sui diversi difetti patogenetici del diabete tipo 2 e può non garantire un raggiungimento del target ideale di HbA1c per lungo tempo. Inoltre per un problema di inerzia terapeutica spesso l'aggiunta di un secondo farmaco è ritardata nel tempo consentendo lunghi periodi di iperglicemia che condizionano la comparsa delle complicanze croniche. Una terapia di combinazione dall'inizio del trattamento del DMT2 permetterebbe di effettuare un trattamento di tipo patogenetico tale da produrre un risultato di maggiore efficacia sul controllo glicemico e più duraturo nel tempo.

Summary

National and international guidelines recommend the use of metformin as the first drug in monotherapy for the treatment of type 2 diabetes with an indication to add a second drug only to the failure of metformin. This approach fails to take action on different pathogenetic defects of type 2 diabetes and can not ensure the achievement of the ideal target of HbA1c for a long time. In addition to a problem of therapeutic inertia often the addition of a second drug is delayed in time by allowing long periods of hyperglycemia that affect the appearance of chronic complications. A combination therapy since from the start of the treatment of DMT2 allow to perform a treatment of type pathogenetic such as to produce a result of greater efficacy on glycemic control and longer lasting in time.

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia complessa ad eziopatogenesi multifattoriale ed eterogenea, cui contribuiscono sia una insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici sia alterazioni della secrezione insulinica. È noto che al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 c'è una funzionalità beta cellulare ridotta del 50% ma ci sono evidenze che dimostrano che la ridotta funzione beta cellulare è presente in modo importante già nella fase di IGT⁽¹⁾. La progressiva perdita di funzionalità può essere influenzata da diversi fattori tra cui sicuramente l'iperglicemia cronica gioca un ruolo importante. Altri meccanismi intervengono nella patogenesi del diabete tipo 2 come l'aumento della lipolisi,

l'iperglucagonemia, la ridotta risposta incretinica, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio e l'insulino-resistenza a livello cerebrale⁽²⁾. La conoscenza di questi meccanismi patogenetici multifattoriali "imporrebbe" un approccio terapeutico mirato a correggere a far rientrare i vari fattori patogenetici al di là dell'obiettivo riduzione della HbA1c. L'uso da subito di farmaci in combinazione potrebbe essere utile a correggere i difetti fisiopatologici multipli.

L'approccio terapeutico attuale è un approccio a "stepwise" cioè si inizia con la modifica dello stile di vita poi con farmaco titolato sino alla massima dose tollerata e se questo "fallisce" si aggiunge volta per volta un altro farmaco. La grande maggioranza (se non la totalità) delle linee guida raccomanda l'uso della metformina come primo farmaco per la terapia del diabete tipo 2 e solo al fallimento di questa indicano la possibilità di aggiungere un secondo farmaco. Dallo studio UKPDS emerge con chiarezza che la monoterapia, indipendentemente dal tipo di intervento, è destinata a fallire in tempi brevi. Infatti dopo 3 anni solo il 23% dei pazienti è in terapia solo dietetica, il 44% con solo metformina ed il 45% con sulfoniluree, percentuali che diventano rispettivamente dell'11%, 13% e 21% dopo 9 anni⁽³⁾.

L'ADOPT è uno studio internazionale multicentrico, condotto in doppio cieco su 4360 diabetici mai trattati precedentemente con farmaci e con diagnosi recente (meno di 3 mesi) di diabete di tipo 2 che ha dimostrato un'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni del 15% con il rosiglitazone, del 21% con la metformina e del 34% con la glibenclamide⁽⁴⁾.

Altro problema importante legato all'approccio stepwise è rappresentato dalla *inerzia terapeutica*, cioè da lunghi intervalli di tempo che ciascun medico impiega per aggiungere il secondo o il terzo farmaco davanti al sopraggiunto scompenso. Numerosi studi osservazionali, sia trasversali che prospettici, confermano che il problema dell'inerzia terapeutica assume particolare rilievo nei soggetti con DMT2, anche se in cura presso strutture specialistiche. Dai dati della letteratura infatti si evidenzia che il tempo che intercorre tra il riscontro di valori di HbA1c >8% e la modifica della terapia è di 14 mesi per la metformina, di 20 mesi per la sulfoniluree e di ben 23 mesi per i diabetici in trattamento con associazione sulfoniluree e metformina⁽⁵⁾. Su 600 pa-

zienti seguiti presso il Massachusetts General Hospital con valori di HbA1c non al target, solo nel 50% dei casi veniva intensificata entro un anno la terapia⁽⁶⁾.

È oggi scientificamente condivisa la teoria che la diagnosi clinica di diabete sia preceduta da una fase asintomatica di malattia della durata variabile di diversi anni, e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, da insulino-resistenza e da precoce decremento della capacità secretoria insulinare. Durante questi anni, l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia⁽⁶⁾. Nathan, in un editoriale riporta che, dal momento che la diagnosi del DMT2 è piuttosto tardiva, le modifiche dello stile di vita vengono di fatto consigliate almeno dopo 4 anni dalla reale comparsa del diabete. In questo modo la prescrizione del farmaco in monoterapia avverrebbe dopo circa 7 anni dall'esordio, dell'associazione dopo 10 anni e dell'insulina dopo ben 16 anni. Questo lungo periodo di ritardo sull'intervento terapeutico che determina una cronica iperglicemia è la causa della comparsa delle complicanze croniche⁽⁷⁾.

Razionale per un trattamento combinato precoce e evidenze

A fronte di questo approccio terapeutico "stepwise" ci sono sempre più evidenze del vantaggio di un trattamento di tipo fisiopatologico con la combinazione di più farmaci da subito. Una metanalisi di 15 studi randomizzati controllati ha confrontato gli effetti su riduzione di HbA1c, glicemia a digiuno, percentuale di soggetti che raggiungono il target di emoglobina glicata < 7% ed ipoglicemia, in pazienti che iniziano una terapia di combinazione rispetto a chi prende solo metformina. I risultati dimostrano che la terapia di combinazione riduce con significatività statistica il valore della glicata, la glicemia a digiuno e aumenta la percentuale di soggetti che raggiungono il target di emoglobina glicata < 7%. Inoltre l'aumento della percentuale di ipoglicemia nel gruppo a trattamento combinato non è significativa quando dall'associazione si escludevano SU e glinidi⁽⁸⁾. In uno studio randomizzato controllato 147 pazienti diabetici tipo 2 neo diagnosticati venivano trattati con una terapia di combinazione iniziale con metformina (1000-2000 mg/d) + pioglitazone (15-45 mg/d) + exenatide (5-10 µg BID) (Tripla Terapia, n = 71) o con dosi crescenti di metformina (1000-2000 mg/d) seguita da sequenziale aggiunta di glipizide (5-20 mg/d) e quindi di insulina basale per mantenere una HbA1c < 6.5% (Terapia convenzionale, n = 76).

Questo studio ha dimostrato che in soggetti in triplice terapia iniziale l'emoglobina glicata si era ridotta da 8.6 a 6.1% dopo sei mesi e era rimasta stabile a 6.1% a 24 mesi. Nel gruppo in Terapia Convenzionale HbA1c era scesa a 6.1% a 6 mesi ma era salita a 6.6% a 24 mesi (p < 0.01). Inoltre i pazienti nel gruppo a Terapia Convenzionale non erano riusciti a raggiungere il target di emoglobina glicata < 6.5% (46 vs 22%, p < 0.0001)⁽⁹⁾. Uno studio RC della durata di 24 settimane ha confron-

tato l'effetto sulla riduzione della HbA1c in soggetti con diabete tipo 2 *drug-naive* in trattamento combinato con vildagliptin 50 mg più metformina 100 BID o vildagliptin 50 mg più metformina 500 BID o in trattamento con vildagliptin 50 BID in monoterapia o con metformina 1000 BID in monoterapia. La riduzione della HbA1c è stata rispettivamente di -1.8%, -1.6%, -1.1%, -1.4% a parità di effetti collaterali e ipoglicemia nei diversi gruppi⁽¹⁰⁾. Un ulteriore studio RC è stato condotto per 26 settimane in pazienti diabetici tipo 2 *drug-naive* per valutare l'effetto di una terapia combinata iniziale con alogliptin più pioglitazone verso gli stessi farmaci non in combinazione. Il gruppo che otteneva una migliore riduzione della HbA1c era il gruppo in terapia combinata alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e il 63% dei pazienti di questo gruppo riuscivano ad ottenere il target di HbA1c < 7%⁽¹¹⁾.

Un approccio con terapia combinata da subito per il trattamento del diabete tipo 2 è suffragata da numerose evidenze scientifiche che dimostrano un miglior controllo metabolico nel tempo e una migliore aderenza al trattamento.

Utilità di farmaci in combinazione fissa

Una delle osservazioni più frequenti che vengono poste quando si parla di terapia combinata con più farmaci da subito per il trattamento del DM2 è il problema delle troppe pillole e dalla scarsa compliance del paziente che già è costretto ad assumere molti farmaci per le comorbidità. Un aiuto alla soluzione di questo problema viene dalla possibilità di utilizzare farmaci in combinazione fissa (FDCs) che sicuramente migliorano l'aderenza del paziente al trattamento e riducono il peso dei troppi farmaci.

Sempre più evidenze dimostrano che la biodisponibilità dei farmaci in FDCs e quella dei farmaci in combinazione con singoli farmaci è equivalente. Anche l'efficacia e la tollerabilità sembrano essere uguali sia con FDCs che con duplice terapia. Analisi retrospettive hanno suggerito però che FDCs può migliorare l'aderenza alla terapia, presumibilmente come risultato della riduzione del numero di compresse, e una migliorata aderenza può sicuramente migliorare il controllo glicemico^(12,13). In uno studio in cui i pazienti assumevano gliburide e metformina in combinazione fissa vs combinazione con singoli farmaci, la combinazione fissa era associata ad una maggiore aderenza (84% vs 76%) e con la dose fissa si utilizzavano dosi inferiori di farmaco e si otteneva una migliore riduzione di HbA1c (-2,02 vs -1,49) dopo sei mesi di terapia⁽¹⁴⁾.

In uno studio retrospettivo di coorte che ha utilizzato la banca dati del Texas Medicaid i soggetti che assumevano combinazione in dose fissa avevano maggiore aderenza rispetto a chi faceva terapia combinata ma con farmaci separati (79% vs 72%) e quelli che passavano dai farmaci in combinazione singola a farmaci in combinazione fissa aveva un aumento della aderenza del 12,4%⁽¹⁵⁾.

Inoltre, poiché attualmente sono disponibili FDCs in diverse formulazioni con due o più dosaggi del farmaco

e dei farmaci in combinazione, la combinazione fissa offre oggi anche un certo grado di flessibilità di dosaggio.

In conclusione, sempre più evidenze dimostrano che una combinazione iniziale di più farmaci può rappresentare la scelta più efficace per il controllo metabolico nel T2DM. Questa scelta, peraltro non ancora contemplata nelle linee guida in attesa di più solide evidenze, è fondata su un approccio terapeutico di tipo fisiopatologico in cui differenti farmaci con differenti meccanismi d'azione riescono a correggere sia l'insulino-resistenza sia il deficit funzionale beta cellulare. Questa azione combinata si traduce, come si evince dalle evidenze, in un migliore e più duraturo controllo della HbA1c. Inoltre la terapia combinata consente la possibilità di ridurre del dosaggio dei singoli farmaci riducendo così gli effetti collaterale indesiderati.

Conflitto di interessi: nessuno.

Tabella 1. Razionale per una terapia combinata iniziale nel diabete tipo 2. Da Bernard Zinman, modificata⁽¹⁶⁾.

Ottenere una significativa caduta in tempi rapidi della glicemia.
Evitare il problema della inerzia terapeutica associata all'approccio terapeutico a "stepwise".
Potenzialità della terapia di combinazione dall'inizio di migliorare la funzione beta cellulare.
Intervento complementare con più meccanismi d'azione.
Possibilità di ridurre il dosaggio dei farmaci di combinazione con riduzione degli eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

- Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 47:31-39, 2004.
- De Fronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58(4):773-795, 2009.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281: 2005-12, 1999.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J* 355: 2427-2443, 2006.
- Bown GB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535-40, 2004.
- Grant RW, Cagliero E, Dubey AK. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet Med* 21:50-55, 2004.
- Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 347:1342-9, 2002.
- Phung O J, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak S N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16:410-417, 2014.
- Abdul-Ghani MA, Puckett C, Adams J, Cersosimo E, Triplitt C, De Fronzo RA. Initial Triple Combination Therapy is Superior to Stepwise Add-On Conventional Therapy in Newly Diagnosed T2DM. *Diabetes* 62 (suppl1): ADA President's Oral Session I, 2013.
- Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes-Metab* 11:506-515, 2009.
- Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(11):2406-8, 2010.
- Blonde L, San Juan ZT. Fixed-Dose Combinations for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* 29(1): 1-13, 2012.
- Blonde L, Juan ZT, Bolton P. Fixed-Dose Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 4: 1-32, Nov 2014.
- Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 5:424-431, 2003.
- Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for anti-diabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *30(10): 1893-907, 2008.*
- Zinman B. Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: Is it ready for prime time? *Am J Med.* 124(1 Suppl):S19-34, 2011.



Buona pratica clinica e terapia iniettiva: una responsabilità di tutti gli operatori coinvolti nella cura*

Introduzione



S. Gentile

s.gentile1949@gmail.com

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Sebbene non vi siano dubbi sul fatto che l'insulina sia il farmaco più potente ed efficace per la cura del diabete⁽¹⁾ siamo ancora lontani dall'ottenere risultati soddisfacenti. Gli Annali AMD 2012⁽²⁾ riportano che solo il 23,2% dei diabetici tipo 1 raggiunge un target di glicata $\leq 7\%$, il 44,2% ha valori $>8\%$ ed il 19,7% $>9\%$ mentre nei soggetti tipo 2 il 43,8% raggiunge valori di glicata $\leq 7\%$, il 27,2% supera l'8%, mentre il valore di glicata di 9% viene superato dal 25,7% dei soggetti trattati con sola insulina e dal 27,7% di quelli in trattamento con ipoglicemizzanti orali e insulina, quasi a dimostrare che il solo trattamento non è sufficiente per raggiungere i target terapeutici.

Numerosi altri fattori giocano nella dinamica del percorso di cura, tra cui l'appropriatezza e la personalizzazione degli schemi terapeutici⁽³⁾, l'inerzia terapeutica dei prescrittori⁽⁴⁾ e l'aderenza dei pazienti⁽⁴⁾. Su molti di questi fattori giocano un'efficace organizzazione del team di cura⁽⁵⁾ e il coinvolgimento e l'empowerment del paziente. Il risultato finale dell'ottimizzazione di questi fattori dovrebbe teoricamente consentire di ottenere una cura migliore e più efficace in una percentuale di pazienti molto più alta di quella attuale.

Spesso poco considerata è la modalità con cui viene eseguita l'iniezione di insulina, con specifico riferimento allo strumento utilizzato, alle tecniche iniettive, al modo con cui viene conservata e manipolata l'insulina, per le quali sono invece disponibili raccomandazioni specifiche⁽⁶⁾. Molti dati della letteratura indicano che questo aspetto è cruciale sia per l'ottimizzazione della terapia insulinica che per ottenere un compenso metabolico ottimale⁽⁷⁾. Gli effetti metabolici di una scorretta tecnica iniettiva sono noti da tempo ma ancora poca sensibilità e poco tempo è dedicato dal team di cura, ad esempio, alla prevenzione delle lesioni cutanee come le lipodistrofie. Prova ne sia che la frequenza con cui le lipodistrofie sono rilevate in letteratura è molto variabile né esiste una metodologia standardizzata per il loro rilievo^(8,9).

La Tavola Rotonda congiunta AMD-OSDI tenuta durante il VII Convegno Nazionale della Fondazione

AMD "Buona pratica clinica e terapia iniettiva: una responsabilità di tutti gli operatori coinvolti nella cura" vuole affrontare tutti gli aspetti che riguardano le tecniche iniettive, dalla fisiopatologia alle ricadute cliniche, sia in termini di lesioni cutanee, sia di effetti sul compenso metabolico, sottolineando alcuni concetti chiave e cioè che non si può ottenere il massimo vantaggio dalla terapia insulinica senza un'adeguata, ripetuta e verificata azione educativa sulle tecniche iniettive, che non si può attuare una buona tecnica iniettiva senza personalizzare i devices e gli aghi utilizzati e, infine, non si può fare tutto ciò senza coinvolgere pienamente il paziente e senza convincere il team diabetologico che l'iniezione d'insulina è un aspetto assolutamente prioritario della terapia insulinica stessa.

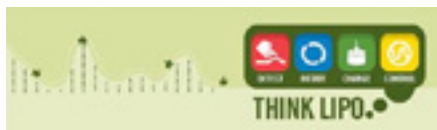
Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/
- Gruppo Annali AMD. Annali AMD 2012. Il miglioramento attraverso la misura dell'assistenza alle persone con diabete. Kino Ed. Torino, 2013. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf>
- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther* 14(4):373-8, 2012.
- Gentile S a nome del Gruppo di Studio START DIAB. Lo studio START DIAB: descrizione del campione e trattamento all'arruolamento. *Il Giornale di AMD* 16:129-137, 2013.
- Strollo F, Guarino G, Marino G, Paolisso G, Gentile S. Different prevalence of metabolic control and chronic complication rate according to the time of referral to a diabetes care unit in the elderly. *Acta Diabetol* 51(3):447-53, 2014.
- Consensus AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive nel soggetto diabetico A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive. http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/
- Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48(2):121-5, 2011.
- Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diab Metab* 39(5): 445-63, 2013.
- Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Translational Endocrinol* 1: 145-150, 2014.

* Tavola rotonda tenutasi al VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

Improving control through better injections



K. Strauss

kenneth_strauss@europe.bd.com

Global Medical Director, BD Diabetes Care

Keywords: Injection technique, Insulin injection, Lipohypertrophy, Hypoglycaemia, Diabetes

Parole chiave: Tecnica iniettiva, Iniezione di insulina, Lipoipertrofia, Ipoglicemia, Diabete

Summary

Lipohypertrophy (LH) has been a recognized complication of insulin therapy for many years, yet research shows that its prevalence in insulin-injecting patients with diabetes remains high. The problem for the patient is that the injection of insulin into a site of lipohypertrophy, although painless, may lead to erratic absorption of the insulin, with the potential for poor glycaemic control and unpredictable hypoglycaemia. Despite the important implications of this for diabetes control in insulin-injecting patients, there is a dearth of information and completed research into the condition. Correct injection site rotation appears to be the critical factor in preventing LH, which is associated with reduced glucose variability, hypoglycaemia, insulin consumption and costs. Also the choice of the needle is a critical factor, in fact, shorter needles minimize errors of injection technique.

Riassunto

Nonostante che la lipoipertrofia sia una complicazione della terapia insulinica nota da molti anni, la ricerca mostra che la sua prevalenza nei pazienti diabetici insulino-trattati rimane alta. L'iniezione d'insulina fatta in un nodulo lipoipertrofico, anche se indolore, può portare ad assorbimento irregolare dell'insulina e, se ripetuta, può provocare uno scarso controllo glicemico, ipoglicemie imprevedibili ed ampia variabilità glicemica, con un crescente ricorso alle prestazioni mediche e a i ricoveri. La corretta rotazione del sito di iniezione, il non riutilizzo dello stesso ago, l'uso di aghi molto corti ed una corretta tecnica iniettiva sono in grado di prevenire la formazione di lipoipertofie e di ridurre dimensioni ed effetti dannosi, migliorando così il compenso glicemico, riducendo le ipoglicemie e la variabilità glicemica ed i costi.

Frequency of lipohypertrophy

Lipodystrophy means 'disorder of fat tissue'. There are two main types of Lipodystrophy: *Lipoatrophy*, which is a scarring and indentation of fat tissue and *Lipohypertrophy* (LH) which is a swelling and/or induration of fat tissue⁽¹⁾.

LH is common although studies vary on the exact frequency. These are the prevalence rates of LH amongst insulin injecting patients with DM in five recent studies, from lowest to highest: 14.5% (Hajheydari, 2008);

27.1% (Raile, 2001); 34.5% (Partanen, 2000); 48.0% (Kordonuri, 2002); 64% (Blanco, 2013)⁽²⁻⁶⁾.

Vardar⁽⁷⁾ found that the incidence of LH at insulin injections sites was 48.8% in 215 Turkish patients who had been using insulin for at least 2 years; Seyoum⁽⁸⁾ found LH in 31% of 100 insulin injectors in Ethiopia; and Hauner⁽⁹⁾ reported that 28.7% of the 233 German patients studied with type 1 diabetes had the condition.

In the 2010 Injection Technique Questionnaire (ITQ) Survey⁽¹⁰⁾ 48% of the over 4200 patients insulin answered yes to the following question, 'Have you ever noticed swelling of fatty tissue or small bumps at your injection sites?' The percentages in all 16 countries surveyed were all in double digits and ranged from 30 to 88%. In Italy the percentage of LH was 44%. A number of earlier surveys^(4, 11-13) have shown similar findings.

Vardar⁽⁷⁾ also identified, by logistic regression analysis, three independent risk factors for LH: Duration of insulin use, with longer use associated with more LH ($p = 0.001$); Site rotation, with a failure to rotate associated with higher LH risk ($p=0.004$); Changing needles, with needle reuse also associated with LH ($p = 0.004$). Two other studies^(6,14) have identified the same factors.

Almost all studies of patients injecting into LH⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ show insulin absorption to be delayed or erratic, potentially worsening diabetes management.

Impact of LH

The impact of LH on insulin PK-PD is rather poorly documented in the literature. While there are case reports indicating reductions in insulin consumption with improvements in HbA1c when patients with LH were taught to inject into normal areas, and a small N of studies that evaluated insulin PK-PD when patients have been injected into areas of LH vs normal areas, the overall quality of such studies is poor. It is assumed that LH reduces and/or slows insulin uptake, and perhaps increases PK-PD variation, but it is by no means proven rigorously.

Franzen⁽¹⁹⁾ evaluated children with diabetes injecting into clinically detectable LH. The children received simple but direct instructions: Rotate injection sites; and Don't reuse your needles. In 3 months 90% of LH had resolved. HbA1c was improved significantly and insulin requirements had decreased.

A recent Spanish study on Prevalence and Risk Factors of Lipohypertrophy in Insulin - Injecting Patients with Diabetes⁽⁶⁾ showed that LH is extremely common, present in 2/3 of diabetic (>50% DM2 and >70% DM1) and is strongly associated with both incorrect rotation of sites of injection and with reuse of needles, especially > 5 times. Unexplained hypoglycemia and glycemic variability were also greatly increased in those with, Vs those without LH. A critical finding of this study is the correlation of total daily dose (TDD) of insulin to the presence of LH and its cost to the health care system. Subjects with LH had significantly higher TDD, overall and in both DM1 and DM2 groups. DM2 patients had the highest TDD differences. Such patients tend to have increased weight and insulin resistance compared to DM1 patients, and these factors

probably contributed to their greater TDD – however, the T2DM patients with LH had similar weight and BMI as the T2DMs without LH. Another major contributor is the practice of injecting into LH where the absorption properties of insulin are distorted. The cost of the additional insulin consumed by injecting into LH was calculated to be over 122 million euros in Spain. This is an obvious opportunity for savings to both patients and health care payers.

Injection technique and blood glucose control

We know that injecting properly is just as important as choosing the right dose of insulin. But until recently we knew nothing about the impact of injection training on glucose control and the consumption of insulin. But in a study 346 patients with diabetes from 18 ambulatory centers throughout northern Italy⁽²⁰⁾ who had been injecting insulin \geq four years we now have answers. Patients were given a questionnaire about their IT and then nurse then examined the patient's injection sites for the presence of LH, followed by an individualized training session in which sub-optimal IT practices highlighted in the questionnaire were addressed. All patients were taught to rotate sites correctly to avoid LH and were begun on 4 mm pen needles to avoid intramuscular (IM) injections. They were instructed not to reuse needles. Results showed that 49% of patients were found to have LH at study entry. After three months, patients had mean reductions in HbA1c of 0.58%, in fasting blood glucose of 14 mg/dL and in total daily insulin dose of 2.0 IU, all statistically significant with $p < 0.05$ (Table 1). Follow-up questionnaires showed significant numbers of patients recognized the importance of IT and were performing their injections more correctly. The majority found the 4 mm pen needle convenient and comfortable. This is the first published study to show improved glucose control (both by HbA1c and blood glucose values) from improving injection technique (IT), including switching all patients to 4 mm pen needles.

Table 1. Parameters under study and 3-month follow-up⁽²⁰⁾.

Clinical parameter	n.	Mean	Δ
HbA1c at entry	346	8.49	
HbA1c at 3 months	259	7.91	-0.58*
FBG (mg/dL) at entry	249	186.7	
FBG (mg/dL) at 3 months	182	172.5	-14.2*
TDD (IU) insulin at entry	326	50.5	
TDD (IU) insulin at 3 months	256	48.5	-2.0*
BMI at entry	304	28.2	
BMI at 3 months	235	27.7	-0.5*

* $p < 0.05$

The implications of this study are striking. Patients and professionals do not have to wait for months and years to see improvements in the most important clinical parameters when appropriate IT training and devices are provided. These improvements can be expected

early enough in the course of insulin therapy to provide motivation for continuous improvement.

TEST FOR LECTURE

Please choose the ONE BEST answer.

- A. Which of the following is an INCORRECT definition:**
1. *Lypoatrophy* means scarring and indention of fat tissue
 2. *Lypohypertrophy* means swelling and induration (hard or rubbery texture) of fat tissue
 3. *Lipodystrophy* means the absence of abnormality in fat tissue
 4. *Lypodystrophy* is a generic term and means 'disorder of fat tissue'
- B. What percentage of patients who inject say they've had swelling or nodules at injection sites?**
1. 100%
 2. Approximately 50%
 3. Approximately 5%
 4. <1%
- C. When Lipohypertrophy has been evaluated under a microscope what features are seen:**
1. Fat in Lipohypertrophy invades the dermis
 2. Fat cells in Lipohypertrophy are twice as large as normal fat cells
 3. Fat cells in Lipohypertrophy contain lipid droplets
 4. All of the above
- D. What factors have been associated with the presence of Lipohypertrophy?**
1. Long duration of insulin use
 2. Failure to appropriately rotate injection sites
 3. Extensive reuse of needles
 4. All of the above
- E. Needle reuse is a:**
1. Proven cause of Lypohypertrophy
 2. Potential facilitator of Lypohypertrophy
 3. Associated with Lypohypertrophy but may or may not be related to the disorder
 4. Both 2 and 3 above

REFERENCES

1. Definitions from Medline Plus, an online service of the US National Institutes of Health (NIH).
2. Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, Akbarzadeh S. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 15(10):1196-201, 2011.
3. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *ExpClinEndocrinol Diabetes.* 109(8):393-6, 2001.
4. Partanen TM, Rissanen A. Insulin injection practices, *Pract Diab Int* 17:252-4, 2000.
5. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25(3):634, 2002.
6. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 39(5):445-53, 2013.
7. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract* 77:231-6, 2007.
8. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct* 26:159-161, 1996.

9. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:106-10, 1996.
10. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes* 2(3):168-79, 2010.
11. Strauss K. Insulin injection techniques: Report from the 1st International Insulin Injection Technique Workshop, Strasbourg, France – June 1997, *Pract Diab Int* 15:16-20, 1998.
12. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diab Int* 19:71-76, 2002.
13. Strauss K, De Gols H, Letondeur C, Matyjaszczyk M, Frid A. The second injection technique event (SITE), May 2000, Barcelona, Spain. *Pract Diab Int* 19:17-21, 2002.
14. Saez-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients; role of educational intervention. *Pract Diab Int* 15:9-11, 1998.
15. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 7:479-480, 1984.
16. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *Brit Med J* 327:383-384, 2003.
17. Johansson UB. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 28:2025-7, 2005.
18. Frid A, Linden B. Computed tomography of injection sites in patients with diabetes mellitus. Injection and Absorption of Insulin. Stockholm: Thesis, 1992.
19. Franzen I, Ludvigsson J, Linköping A. 1997 Specific Instructions Gave Reduction of Lipomas and Improved Metabolic Control in Diabetic Children, *Diabetologia* 40, Supplement 1: A615, 1997.
20. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 1(4):145-150, 2014.

particular attention to these vital signs and that improving the practice of injecting is a cost-effective method for optimizing the benefits from injected insulin.

We hope that the conclusions of this symposium are able to stimulate a renewed interest of all professionals involved in diabetes care to the insulin injection techniques, because this issue now seems forgotten or uninteresting.

Riassunto

L'efficacia della terapia insulinica nel diabete dipende molto da una corretta tecnica iniettiva, per cui è necessario insegnare come attuare una corretta tecnica iniettiva ed una costante rotazione dei siti di iniezione per prevenire lesioni lipodistrofiche della pelle, che a loro volta impediscono un ottimale assorbimento dell'insulina. L'ispezione dei siti di iniezione non solo permette di scoprire e trattare lesioni lipodistrofiche, ma rappresenta un importante messaggio educativo. Ci auguriamo che le conclusioni di questo convegno siano in grado di stimolare un rinnovato interesse di tutti i professionisti coinvolti nella cura del diabete per le tecniche di iniezione dell'insulina, perché questo tema sembra quasi dimenticato o ritenuto poco interessante da medici e infermieri.

Introduction

The subcutaneous injection was introduced 1853 by Dr Alexander Woods in Edinburgh⁽¹⁾. The idea of injecting a substance into the subcutaneous space to be absorbed and having a general effect on the body is thus a rather new idea in medicine. It is fair to conclude that the subcutaneous injection using a syringe and needle will continue to be the most widely used method for administering insulin for many years to come. Since this is the interface between the drug and the effects on the body a few facts need to be considered regarding where and how to inject insulin.

Questions to be answered

1. In what tissue should insulin be injected?
2. What technique should be used to ensure injection in that tissue?
3. Are there differences in absorption of insulin from different tissues and areas on the body?
4. Do modern insulin analogues differ from older human insulins?
5. How thick is the skin, i.e. how short can a needle be?

The answer to the first question is non-controversial. There is a general consensus that insulin in general treatment should be deposited in the subcutaneous fat tissue. Some additional reasons for that will be given below but one important issue is that the muscle is much more sensitive than the fat tissue, especially to pressure. There are many published cases of muscle damage following intramuscular injections. Once we have chosen the fat as the preferred tissue for insulin injection we need to establish a few facts about fat tissue depth.

Insulin injections, what do we know so far?



A. Frid

Anders.Frid@skane.se

MD, PhD, senior consultant at the University Hospital SUS, Dept of Endocrinology, Malmö, Sweden

Keywords: Injection technique, Insulin injection, Lipohypertrophy, Hypoglycaemia, Diabetes

Parole chiave: Tecnica iniettiva, Iniezione di insulina, Lipoipertrofia, Ipoglicemia, Diabete

Summary

The effectiveness of insulin therapy in diabetes depends on a proper injection technique whereby must be provided to patients adequate guidance in this field. It is necessary to teach patients to implement always a correct rotation of the injection sites to prevent the formation of lipohypertrophy, which prevent optimal absorption of insulin. Inspecting the site not only allows to discover and treat these conditions, but sends an important message to the people injecting that they should pay

Fat distribution on the human body

The subcutaneous fat distribution on the human body obviously shows an enormous variation. There are also sex differences influenced by the sex hormones, women having more fat on thighs and buttocks and men having their fat more centrally distributed. One need to remember though that we treat individuals, not statistical means. Our general advice regarding injections need to be right for at least 95% of the population, i.e. also for our patients right at the end of the normal distribution curve. In papers published from 1986 and onwards⁽²⁻⁴⁾ it has been shown that fat tissue can be very thin in locations commonly used for insulin injections. From published studies and personal experience from many CT scans, MRI's and ultrasound measurements a few facts regarding fat distribution in adults can be established. I use the available needle lengths as points of reference. Please note that the following should be regarded as observations, not population-based evidence.

1. *Women.* Many have less than 8 mm (1/3 inch) of fat tissue laterally in the thigh. A few have less than 5 mm (1/5 inch) of fat tissue laterally in the abdomen. All have more than 12 mm (1/2 inch) of fat in the upper gluteal area.
2. *Men.* A majority have less than 5 mm (1/5 inch) of fat tissue laterally in the thigh. Many have less than 5 mm (1/5 inch) laterally in the abdomen. All have more than 12 mm (1/2 inch) in the upper gluteal area.

Insulin absorption from different tissues and areas on the body

It is well established that soluble human insulin (Actrapid for example) is absorbed slower from the thigh compared to abdomen and also that the absorption is faster from the muscle tissue compared to fat tissue⁽²⁾. The same is true for NPH insulin^(5,6). This has led to the commonly used recommendations to inject rapid-acting soluble human insulin in the abdomen and NPH insulin in the thigh or the buttock although there is a lack of studies regarding insulin absorption from the gluteal area.

What about the modern insulin analogues? The absorption of insulin aspart (NovoRapid) is as fast from the thigh as it is from the abdomen⁽⁷⁾ although the peak is somewhat lower and the duration of effect slightly longer in the thigh. The same is also true for the other rapid-acting insulin analogues. When it comes to differences between fat and muscle tissue it has been shown that there is no statistical difference in absorption of insulin aspart between these tissues⁽⁸⁾, in contrast to studies of human soluble insulin where there is a much faster absorption from the muscle tissue. One should remember though that the studies of insulin analogues have only been made in resting conditions. In a working muscle the blood flow is increases at least 10-fold and this can potentially influence the absorption.

Regarding the long-acting insulin analogues Owens et al⁽⁹⁾ found that the absorption of insulin glargine (Lantus) was absorbed somewhat slower from the abdomen compared to thigh in 12 healthy volunteers. The difference was not statistically significant but is interesting all the same since this is the first time an insulin is shown to be absorbed slower from the abdomen compared to thigh. There is no available data regarding insulin glargine and absorption from fat vs muscle tissue but there is a published case report of rapid hypoglycemia following accidental intramuscular injection of insulin glargine⁽¹⁰⁾. This shows that old knowledge regarding insulin absorption needs to be reassessed when using the new insulin analogues. Each new insulin seem to have different characteristics, they all need to be evaluated separately!

Practical guidelines for insulin therapy

The distance from skin surface to muscle may be less than 4 mm (1/5 inch), currently the length of the shortest available injection needle on the market, in both abdomen and thigh in some patients. This means that even if our general rule is to inject without a pinched skinfold in the abdomen and in the thigh when using the shortest needles some patients will still have to pinch a skinfold. In the gluteal area no skinfold is needed since the fat tissue depth is always more than 12 mm, currently the length of the longest available needle for insulin injection.

These facts also need to be considered when designing infusion systems for insulin pumps, devices for fixed-depth injections etc.

Since skin thickness at the injection sites is 3.5 mm at the most⁽¹¹⁾ injection needles do not need to be much longer than that. 4-6 mm may very well be our standard needles in all patients, leakage of insulin doesn't appear to be a problem⁽¹²⁾.

For traditional human insulins the rapid-acting insulins should be injected in the abdominal area to have as fast absorption as possible. NPH insulin should be injected in the thigh (or gluteal area) for a slower absorption.

For insulin glargine the choice is wider. Since, in most patients, the effect has a longer duration than 24 hours, the small differences in absorption between thigh and abdomen probably is clinically insignificant, all areas can be used. It can be noted though that, in the few patients with clinical evidence of effect duration less than 24 hours, injection in the abdomen may be tried for longest possible absorption time.

For insulin Levemir there is circumstantial evidence that the absorption is faster from the abdomen making thigh and buttock the preferred sites if longest possible action is needed.

For both glargine and detemir it seems clear that intramuscular injection will lead to rapid absorption and risk of hypoglycaemia making injection technique and needle length extremely important in order to avoid intramuscular injection.

Rapid-acting insulin analogues can be injected in abdomen, thigh or gluteal area, although the peak may be

somewhat lower from the thigh. The consequences of accidental intramuscular injection of these insulins also seems much less dramatic than for other insulins, the rate of absorption being almost the same from muscle compared to fat tissue, at least during resting conditions.

It seems like a few simple facts can be established regarding fat tissue depth, insulin injection technique and insulin absorption in humans and these facts need to be considered when designing our insulin therapy.

What insulins and what injection sites?

- All insulins should normally be given subcutaneous (sc)
- Soluble human insulins in the abdominal area
- NPH-insulins in the thigh or gluteal area
- Rapid-acting insulin analogs in the abdomen, may be given elsewhere
- Insulin glargine in abdomen, thigh, or gluteal area (no studies), strictly sc
- Insulin Detemir in the thigh (or gluteal area, no studies), strictly sc
- Premix insulins abdominal area in the morning; thigh or gluteal area in the afternoon/evening

Absorption of rapid-acting insulin analogs

- No statistically significant difference between abdomen and thigh in time-to-peak
- Peak is somewhat lower and effect more protracted in thigh
- No statistically significant difference in insulin absorption between fat and muscle tissue; however, only studied in resting muscle
- There is a 100-fold increase in blood flow in the working muscle!
- International consensus is still to recommend subcutaneous (sc), i.e., intralipomatous injection

REFERENCES

1. Moge GA. Centenary of hypodermic injection. Br Med J 2:1180-1185, 1953.
2. Frid A, Lindén B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J 292:1638, 1986.
3. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. Diab Care 13:473-7, 1990.
4. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, Kakou B, Leridon L, Hassan M, Czernichow P. Short needles (8mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diab Care 22:1621-5, 1999.
5. Köllendorf K, Bojsen J, Deckert T. Clinical factors influencing the absorption of ¹²⁵I-NPH insulin absorption and blood glucose concentration. Horm Metab Res 15:274-78, 1983.
6. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Damgaard Pedersen K, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. Diab Care 13:74-76, 1990.
7. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry RR. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. Diab Care 22:1501-6, 1999.
8. Rave K, Heise T, Weyer C, Hernberger J, Bender R, Hirschberger S, Heinemann L. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. Diabetic Med 15:747-51, 1998.
9. Owens DR, Coates PA, Luzio SP, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of ¹²⁵I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. Diab Care 23:813-9, 2000.
10. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med. 22:1444-5, 2005.
11. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 26(6):1519-30, 2010.
12. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. Diabetes Technol Ther. 13(7):737-41, 2011.

Il ruolo educativo del team diabetologico



R. Chiandetti

r.chiandetti@osdi.it

Past President OSDI; Coordinatore Medicina Generale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Parole chiave: Educazione, Team, Presa in carico

Keywords: Therapeutic Education, Team, Continuity of care

*La cura del paziente diabetico riconosce nella terapia educativa l'elemento indispensabile per un trattamento realmente efficace**

*Esiste l'evidenza scientifica che si può prevenire e curare meglio la malattia con l'educazione***

Riassunto

Accettare la malattia cronica, abbandonando l'idea della completa guarigione, è la grande sfida che devono raccogliere non solo i pazienti, ma anche gli operatori sanitari che affiancano pazienti e care-givers nei percorsi di assistenza e di cura.

* Assal JP. Traitement des maladies de longue durée: de la phase aiguë au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de la prise en charge. In: Encycl Méd Chir. Thérapeutique. Elsevier, 1996.

** d'Ivernois JF. Educazione terapeutica del paziente diabetico: alcuni principi direttivi. In: L'educazione terapeutica del paziente diabetico: educazione alla terapia insulinica intensiva e qualità di vita. 2° Congresso Roche Patient Care. Giornale italiano di diabetologia, 1999.

L'educazione terapeutica è nata come nuovo paradigma di cura per le malattie croniche e si propone di migliorare non solo le conoscenze dei pazienti, ma anche e soprattutto le loro abilità e le loro capacità relazionali

Per affrontare e soddisfare le problematiche dei pazienti cronici e quindi anche le problematiche delle persone affette da diabete, senza dubbio va ripensata la relazione tra operatori sanitari e assistito dove la centralità della persona assistita insieme all'integrazione professionale intra e interprofessionale alla continuità delle cure, diventa cardine fondamentale nella pratica clinico assistenziale. Il ruolo del team diabetologico diventa pertanto fondamentale per la presa in carico della persona con diabete nei diversi setting di cura e lungo tutte le fasi della malattia.

Il team si definisce come "un soggetto organizzativo che si esprime attraverso l'insieme dei comportamenti delle persone che lo compongono". Ricepisce e condivide al suo interno l'obiettivo da raggiungere, individua un metodo di lavoro e stabilisce i ruoli funzionali al processo fra i componenti del team stesso. Il team si concretizza nella gestione di diverse attività rivolte all'integrazione delle competenze individuali-funzionali necessarie per il raggiungimento di un risultato operativo in coerenza con il mandato.

Fra i ruoli del team, sicuramente quello di responsabilizzare il paziente nelle scelte di cura e motivarlo all'aderenza ai trattamenti è fra i più importanti. L'accettazione della malattia implica infatti anche la capacità per il paziente di rimanere "aderente" al trattamento e al mantenimento dell'attitudine alle attività di self-care. Recenti evidenze suggeriscono come il problema della mancata aderenza sia molto attuale e riguardi circa la metà dei pazienti trattati.

Nel considerare gli aspetti legati all'aderenza, certamente non di secondaria importanza è quello legato alla terapia insulinica. Per ridurre l'onere che la terapia insulinica comporta per i pazienti, il team diabetologico ha bisogno di andare oltre al dare semplicemente una prescrizione e delle informazioni. Comprendere le difficoltà incontrate dai pazienti e aiutarli a ricercare soluzioni personalizzate è una delle questioni principali nella cura dei pazienti in trattamento insulinico.

La costruzione di percorsi diagnostici, terapeutici, assistenziali **personalizzati** e **condivisi** è l'obiettivo che il team diabetologico, multidimensionale e multidisciplinare, dovrà sempre più cercare di raggiungere negli anni a venire.

Summary

Accept the chronic disease, abandoning the idea of complete recovery, is a big challenge that must collect not only patients, but also health care professionals who help patients and caregivers in the paths of assistance and care.

Therapeutic education is born as a new paradigm of care for chronic conditions and aims to improve not only the knowledge of the patients, but also and especially, their skills and their social skills.

In order to address and meet the challenges of chronic patients and thus the problems of people with diabetes, with no doubt it needs to be rethought the relationship between health care and assisted where the patient's centrality with intra- and inter-professional integration to continuity of care, become fundamental cornerstone in the clinical practice of care.

So, the role of the diabetes team becomes essential for taking care of people with diabetes in different care settings and through out the various stages of the disease.

The team is defined as "an organizational entity which is expressed through the set of behaviors of the people who make it up." It acknowledges and agrees at its inside the goal to be achieved, identifies a method working and establishes the functional roles in the process between the members of the team itself. The team is realized in the management of different activities for the integration of individual skills and functional necessary to achieve an operating profit in line with the mandate.

Among the roles of the team, certainly, the most important is to empower the patient in the care choices and motivate adherence to treatment. The 'acceptance of the disease implies in fact the ability for the patient to remain "tight" to the treatment and maintenance of the attitude to the activities of self-care. Recent evidences suggest that the problem of non-adherence is very up to date and cover about half of the patients treated.

In considering the issues related to adherence, certainly no less important is related to the insulin therapy. To reduce the burden of insulin therapy leads to patients, the healthcare team needs to go beyond simply giving a prescription and information. Understanding the difficulties faced by patients and help them search for solutions is one of the main issues in the care of patients receiving insulin therapy.

The construction of the diagnostic, therapeutic, **personalized care** and **shared** paths is the goal that the diabetes team, multi-dimensional and multi-disciplinary, will increasingly seek to achieve in the years to come.

Negli ultimi anni si è visto aumentare sempre più l'interesse non solo clinico ma anche politico ed istituzionale verso le malattie croniche sia per la loro complessità, sia per il profondo disagio che coinvolge il malato e tutti coloro che se ne prendono cura, sia per i costi diretti ed indiretti che la cronicità comporta. Oltre 25 milioni di persone in Italia soffrono di una malattia cronica tra le quali spiccano il diabete, l'ipertensione, l'Alzheimer, il Parkinson, le malattie cardiovascolari, l'obesità. Accettare la malattia cronica, abbandonando l'idea della completa guarigione, è la grande sfida che devono raccogliere non solo i pazienti, ma anche gli operatori sanitari che affiancano pazienti e care-givers nei percorsi di assistenza e di cura.

L'educazione terapeutica è nata come nuovo paradigma di cura per le malattie croniche e si propone di migliorare non solo le conoscenze dei pazienti, ma anche e soprattutto le loro abilità e le loro capacità relazionali. Potremmo considerare l'educazione terapeutica come un "nuovo" modo di essere del personale curante e del paziente: il primo deve spogliarsi dell'eccessivo tecnicismo e ruolo taumaturgico/paternalistico, il secondo dovrebbe essere aiutato a svelare le proprie fragilità, paure, diffidenze e difficoltà esplicitando bisogni e desideri. La gestione delle patologie croniche, poco vantaggiose dal punto di vista economico, spesso complesse, costose e destinate a peggiorare nel tempo presentando fasi differenti, richiede "strumenti assistenziali" che integrino i vari professionisti coinvolti. La necessità

di migliorare l'efficacia clinica coniugandola con quella di ottimizzare le risorse e i costi, in una logica di miglioramento continuo e tra i diversi "saperi" professionali, ha fatto sì che la patologia diabetica rappresenti un modello per la gestione delle malattie croniche.

Per affrontare e soddisfare le problematiche dei pazienti cronici e quindi anche le problematiche delle persone affette da **diabete**, senza dubbio **va ripensata la relazione tra operatori sanitari e assistito** dove la **centralità** della persona assistita insieme **all'integrazione professionale** intra e interprofessionale alla continuità delle cure, diventa **cardine fondamentale nella pratica clinico assistenziale**.

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'educazione rappresenti un aspetto imprescindibile del trattamento del diabete e deve essere una priorità degli operatori sanitari quella di educare il paziente all'empowerment per favorire l'autogestione. Maggiori livelli di empowerment, (autonomizzazione e capacità di operare scelte informate e consapevoli), infatti, si associano a molti aspetti positivi, non solo clinici, nella gestione della malattia: riduzione del di-stress, un aumento dell'attitudine alla self-care, maggiore soddisfazione per il trattamento farmacologico, per la qualità dell'organizzazione del percorso di cura cronica e per la comunicazione con gli operatori sanitari⁽¹⁾.

Il percorso di empowerment è quindi finalizzato all'**autogestione** del paziente e deve essere organizzato e pianificato con lo stesso rigore delle pratiche diagnostiche o terapeutiche. Esiste, infatti, una differenza netta tra un'educazione di tipo "informale", legata al rapporto di cura che lega curanti ed assistiti, e quella condotta secondo criteri e metodi pedagogici e andragogici rigorosi che mira a fornire al paziente "competenze terapeutiche" che ne sviluppano autonomia e consapevolezza nella gestione della malattia in tutte le fasi della vita. È molto importante che gli operatori sanitari capiscano che esaminare dal punto di vista del paziente le pratiche assistenziali da adottare, cambia il significato stesso di "assistenza": è necessario, infatti, assumere la prospettiva secondo cui la malattia è un evento multidimensionale e multifattoriale, in cui la persona ha un ruolo attivo nella cura di sé, ha la capacità di far fronte al problema una volta che si è instaurato (*coping*), non è un "paziente passivo" ma "attivo gestore" del proprio stato⁽²⁾.

I pazienti con patologie croniche, possono fronteggiare con maggiore serenità la malattia se sono in grado di apprendere nuove strategie che permettano di attuare specifici cambiamenti. Il modo di porsi, il significato attribuito alla malattia, le aspettative generate, la valutazione delle proprie risorse, lo stile personale di coping, possono essere migliorati dagli interventi dei curanti.

Il dibattito scientifico e professionale nazionale ed internazionale si è focalizzato negli ultimi anni su due questioni cardine: definire le competenze avanzate (o specialistiche) che gli operatori sanitari devono possedere, e in quali modelli organizzativi è possibile esprimere al meglio queste competenze⁽³⁾.

Non c'è dubbio, infatti che aumentando le prevalenze del diabete e della popolazione anziana con condizioni cliniche multiple, è necessario non solo rivede-

re costantemente le linee guida a valenza clinica, ma sviluppare anche modelli e assetti organizzativi in cui siano presenti competenze diversificate, che possano supportare la massima implementazione delle migliori evidenze di letteratura (Diabetes UK 2010)⁽⁴⁾. Il **ruolo del team diabetologico** diventa pertanto fondamentale per la presa in carico della persona con diabete nei diversi setting di cura e lungo tutte le fasi della malattia.

Il team si definisce come "un soggetto organizzativo che si esprime attraverso l'insieme dei comportamenti delle persone che lo compongono". Recepisce e condivide al suo interno l'obiettivo da raggiungere, individua un metodo di lavoro e stabilisce i ruoli funzionali al processo fra i componenti del team stesso. Il team si concretizza nella gestione di **diverse attività rivolte all'integrazione delle competenze individuali-funzionali necessarie per il raggiungimento di un risultato operativo** in coerenza con il mandato. Anche il Piano Sanitario Nazionale per il diabete orienta alla ricerca di nuovi percorsi organizzativi in grado di minimizzare il più possibile l'incidenza degli eventi acuti o delle complicanze che comportano costi elevatissimi diretti ed indiretti. Individua nel TEAM allargato (medico specialista – MMG – infermieri – Associazioni di pazienti, ecc.) la possibilità di assicurare un'assistenza unitaria, integrata, continuativa, con alti livelli di efficacia ma anche di efficienza (razionalizzazione della spesa). Fra i ruoli del team, sicuramente quello di responsabilizzare il paziente nelle scelte di cura e motivarlo all'aderenza ai trattamenti è fra i più importanti. L'accettazione della malattia implica infatti anche la capacità per il paziente di rimanere "aderente" al trattamento e al mantenimento dell'attitudine alle attività di self-care. Recenti evidenze suggeriscono come il problema della mancata aderenza sia molto attuale e riguardi circa la metà dei pazienti trattati. Nei paesi occidentali, infatti, l'aderenza farmacologica al trattamento, tra i pazienti affetti da malattie croniche, arriva solo al 50%, come dimostrato da numerose review⁽⁵⁻⁶⁾ per abbassarsi ulteriormente se viene considerata l'aderenza allo stile di vita raccomandato.

Nel considerare gli aspetti legati all'aderenza, certamente non di secondaria importanza è quello legato alla terapia insulinica.

L'attenzione verso uno schema di insulina ottimizzato per ottenere un buon controllo glicemico e per prevenire o ritardare la comparsa delle complicanze legate al diabete, è attualmente riconosciuta da tutti. Questo risultato non può essere ottenuto senza che i pazienti diventino responsabili del trattamento anche se questo implica scelte non sempre facili, non solo rispetto l'esecuzione delle iniezioni, ma anche relativamente all'auto-controllo glicemico. Infatti, nonostante l'evoluzione dei dispositivi iniettivi e degli aghi negli ultimi anni, l'aderenza al trattamento alla terapia insulinica ed iniettiva rimane una sfida. L'aderenza a lungo termine alla terapia insulinica da parte dei pazienti, sia quelli con tipo 1 o tipo 2, e le sue determinanti non sono ben note. In un recente studio, più della metà (57%) dei pazienti in trattamento con insulina ha dichiarato di saltare le iniezioni di insulina e il 20% lo fa con una certa regolarità⁽⁷⁾. I fattori di questa scarsa adesione sono la giovane

età, il basso reddito, il livello di istruzione, il diabete di tipo 2, la difficoltà a mantenere un'adeguata alimentazione, un elevato numero di iniezioni quotidiane, il dolore e l'imbarazzo delle iniezioni e l'interferenza delle iniezioni nella vita quotidiana.

Per ridurre l'onere che la terapia insulinica comporta per i pazienti, il team diabetologico ha bisogno di andare oltre al dare semplicemente una prescrizione e delle informazioni. **Comprendere le difficoltà incontrate dai pazienti e aiutarli a ricercare soluzioni personalizzate** è una delle questioni principali nella cura dei pazienti in trattamento insulinico⁽⁸⁾. Certamente l'educazione del paziente alla terapia insulinica ed alla tecnica dell'iniezione è un punto cruciale dal quale partire per una buona pratica. Avere padronanza della procedura e della sua tecnica è essenziale per consentire al paziente di gestire pienamente tutto il complesso processo che va dall'iniezione al controllo glicemico e quindi al controllo metabolico. Del resto le evidenze ci dicono come pazienti in terapia insulinica intensiva, se supportati da un team multidisciplinare esperto nell'educazione, presentano meno ipoglicemie, così come riportato dal DCCT [Livello di evidenza I, Forza della Raccomandazione A]⁽⁹⁾. L'importanza dell'educazione, è stata dimostrata anche dallo studio ROSES, che ha evidenziato che la strategia educativa, ad opera del team diabetologico, associata ad un incremento della frequenza del monitoraggio, porta ad un miglioramento del compenso metabolico ed a modifiche dello stile di vita⁽¹⁰⁾.

In conclusione, è fondamentale agire per l'attivazione di modelli assistenziali che rispondano meglio alle esigenze dei pazienti ma che rispondano anche a criteri di razionalizzazione delle risorse economiche. Tutto ciò è possibile mettendo in atto un sistema organizzativo che preveda la presa in carico del paziente, un processo teso a fornire una risposta adeguata ai bisogni clinici, psicologici e sociali dei pazienti. La presa in carico racchiude in sé il concetto di integrazione e umanizzazione e determina la continuità **assistenziale**, intesa come **un'estensione non interrotta nel tempo degli obiettivi assistenziali** in una linearità di svolgimento degli interventi fra i diversi livelli di cura e assistenza. Garantire la continuità significa prendere in carico un paziente **dal momento dell'accertamento, lungo le diverse fasi della malattia indipendentemente dai contesti di cura**.

La costruzione di percorsi diagnostici, terapeutici, assistenziali **personalizzati e condivisi** è l'obiettivo che il team diabetologico, multidimensionale e multidisciplinare, dovrà sempre più cercare di raggiungere negli anni a venire.

Conflitto di interessi: nessuno.

* Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI Terapia Iniettiva. Coordinatore: Sandro Gentile (AMD); consulenti esterni: Luigi Gentile (AMD), Annalisa Giancaterini (AMD), Patrizio Tatti (AMD), Laura Tonutti (AMD); Referente CDN AMD: Vincenzo Armentano; componenti: Lia Cucco (OSDI), Nicoletta De Rosa (AMD), Giorgio Grassi (AMD), Carlo Lalli (AMD), Giovanni Lo Grasso (OSDI), Teresa Anna Maria Marcone (AMD), Maurizio Sudano (AMD). Partecipanti: l'elenco dei medici e degli infermieri che hanno partecipato alla survey rispondendo ai criteri di arruolamento sono elencati nella tabella 3.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Nicolucci et al. Il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza diabetologica attraverso la valutazione di indicatori clinici e umanistici - Italian Health Policy Brief - IV 2014.
2. Moss RH. Coping with physical illness. Medical Book Company, New York, 1984.
3. Raccomandazioni di trattamento assistenziale OSDI Modelli organizzativi e competenze avanzate per l'assistenza infermieristica in ambito diabetologico: tendenze internazionali e nazionali. 2013-2014.
4. Diabetes UK. Commissioning Specialist Diabetes Services for Adults with Diabetes: a Diabetes UK Task and Finish Group Report. October 2010. Available from: www.diabetes.org.uk.
5. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2):CD000011. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2001.
6. Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. Annual Review of Nursing Research 18:48-90, 2000.
7. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB: Correlates of insulin injection omission. Diabetes Care 33:240-245, 2010.
8. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. Diabetes care 30:2433-2440, 2007.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993.
10. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 28:789-796, 2011.

Indagine sulle lipodistrofie cutanee nel diabetico insulinico-trattato: survey nazionale AMD-OSDI

S. Gentile
per il Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI Terapia Iniettiva*

s.gentile1949@gmail.com



www.aemmedi.it

http://www.osdi.it/

Parole chiave: Lipodistrofia, Ipoglicemia, Tecniche iniettive, Insulina

Keywords: Lipodystrophy, Hypoglycemia, Injection techniques, Insulin

Riassunto

L'esigenza di una survey sulle lipodistrofie cutanee in diabetici trattati con insulina deriva dal fatto che nonostante sia

ben noto che tali alterazioni della cute incidono pesantemente sul compenso metabolico determinando anche frequenti ipoglicemie ed ampia variabilità glicemica, non è ancora diffusa a sufficienza la consapevolezza dell'importanza degli errori di tecnica iniettiva. I dati sono stati raccolti grazie ad un questionario online compilato da 69 diabetologi e 8 infermieri su di una popolazione di 1085 diabetici (109 di tipo 1). La presenza di lipoipertrofia (**Liper**) è stata documentata nel 49,9% dei casi e lipoipotrofia (**Lipo**) nel 3,4%. Una significativa associazione è stata osservata tra **Liper** e mancata rotazione dei siti di iniezione, riutilizzo dell'ago e numero elevato di iniezioni/die. Con aghi da 4 mm/32G è possibile ridurre significativamente le ipoglicemie, migliorare il controllo metabolico, ridurre il consumo di insulina e conseguentemente i costi. Dall'analisi viene confermata la scarsa attenzione al problema delle corrette tecniche iniettive ed alle loro conseguenze metaboliche da parte del team specialistico di cura ed emerge la necessità di implementare percorsi educativi strutturati su questo tema.

Summary

*The need for a survey on skin's lipodistrophy in insulin-treated diabetics derives from the fact that although it is well known that these skin changes worsen heavily on metabolic control (also causing frequent hypoglycemia and wide glycaemic variability), not yet widespread enough awareness of the importance of the errors of injection technique. Data were collected through an online validated questionnaire completed by 69 diabetologists and 8 nurses on a population of 1085 diabetics (type 1 n. 109). The presence of lipoipertrophy (**Liper**) was documented in 49.9% of cases and lipoipotrofia (**Lipo**) in 3.4%. A significant ($p < 0,001$) association was observed between **Liper** and failure to rotate injection sites, needle reuse and high number of injections/day. Needles 4mm/32G can significantly reduce hypoglycemia, improve metabolic control, reduce the consumption of insulin and costs of both insulin and comorbidity/complications. The analysis confirmed the lack of attention to the problem of the correct injection techniques and their metabolic consequences from the team of specialist care and shows the need to implement educational programs structured on this issue.*

Premessa

È ben documentato in letteratura come una scorretta tecnica iniettiva dell'insulina possa provocare lesioni lipodistrofiche nelle sedi di iniezione⁽¹⁻⁷⁾. I fattori correlati alla formazione delle aree lipodistrofiche che producono lipoipertrofia (**Liper**) sono il riutilizzo dell'ago, la mancata rotazione delle sedi di iniezione, l'uso di elevate dosi di insulina e/o la lunga durata della terapia iniettiva^(1,8), mentre l'uso di vecchie insuline protaminate e umane producono lipoipotrofia (**Lipo**), oggi meno frequenti per un certo abbandono di queste preparazioni insuliniche⁽⁹⁻¹⁰⁾. Le lipoipertrofie non hanno solo valenza estetica ma possono interferire pesantemente con il controllo metabolico determinando gravi ipoglicemie o consistenti iperglicemie⁽¹¹⁻¹⁶⁾, rispettivamente da iniezione intramuscolare o da alterata dismissione in circolo dell'insulina da parte delle aree lipodistrofiche⁽¹⁷⁾. La corretta tecnica iniettiva dell'insulina è frutto di un'a-

zione educativa strutturata e rinforzata nel tempo⁽¹⁸⁻²¹⁾. Sono oggi disponibili raccomandazioni sulle corrette tecniche iniettive e sulla scelta dell'ago più idoneo per ciascun soggetto⁽²²⁾ ma nella realtà clinica tali indicazioni sono largamente disattese vista l'elevata presenza di lesioni lipodistrofiche descritte in letteratura, seppur con differenze anche rilevanti nei vari studi⁽¹⁾, il che sottolinea due aspetti: la scarsa importanza data a tale fenomeno anche in ambienti specialistici e la mancanza di precise indicazioni metodologiche per una corretta ricerca di tali lesioni.

Sulla base di tali premesse è stata condotta una survey nazionale online per conoscere la frequenza delle lesioni lipodistrofiche nei diabetici insulino-trattati e per sensibilizzare i teams diabetologici alla ricerca di tali lesioni per implementare percorsi educativi correttivi.

Materiali e metodi

Dal sito istituzionale di AMD (Associazione Medici Diabetologi) e da quello di OSDI (Operatori Sanitari di Diabetologia) è stata lanciata la survey online <http://www.surveylipodistrofie.it> diretta a tutti i soci delle due Società scientifiche con lo scopo di raccogliere informazioni sulla frequenza delle lesioni lipodistrofiche in diabetici insulino-trattati di entrambi i sessi, di età >18 anni, in terapia insulinica continuativa (non episodica) da almeno 1 anno, tipo 1 e tipo 2, con esclusione di donne in gravidanza. La survey era aperta a medici e infermieri ed era richiesta la compilazione di un numero minimo di 20 schede/paziente consecutive, mediante questionari validati^(1,16,24) (Tabella 1). Per la compilazione della scheda era richiesta la ricerca di lesioni cutanee in tutte le sedi di iniezione mediante ispezione e palpazione sistematica e un'eventuale foto delle lesioni più significative allo scopo di costituire di una raccolta di immagini nazionale. Erano altresì indagate:

- *ipoglicemie frequenti e inspiegabili*, definite come un episodio di ipoglicemia una o più volte alla settimana, in assenza di un evento precipitante definibile, come per esempio un cambiamento nella terapia, variazioni di dieta o attività fisica non programmata⁽²⁴⁾
- *ampia variabilità glicemica*: oscillazioni dei valori glicemici tra <60 mg > 250 mg/dL almeno tre volte a settimana in modo imprevedibile e inspiegabile, da 3-6 mesi⁽¹⁾
- *rotazione delle sedi di iniezione*, intesa come sistematica rotazione su cosce, braccia, addome, glutei con siti di puntura ad oltre 1 cm l'uno dall'altro⁽¹⁹⁾. Per gli utilizzatori di microinfusore veniva considerata equivalente alla rotazione con penna, una distanza tra sedi di inserzione dell'ago di 2 cm.

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato all'utilizzo dei dati ed il protocollo dello studio osservazionale è stato sottoposto al comitato etico di ciascun centro partecipante. I dati sono stati preliminarmente analizzati con il programma SPSS/plus (Norusis Inc, Illinois USA, 2009) ed espressi come medie \pm DS, %, χ^2 , correlazione semplice o multivariata, quando indicata. Il valore minimo di significatività statistica è espresso da $p < 0,05$.

Tabella 1. Questionario validato utilizzato per la survey. Definizione di ipoglicemia: presenza di uno o più sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, stanchezza, sudorazione, forte della fame, vertigini e tremori) e un valore al glucometro ≤ 60 mg/dl.

SURVEY SULLE LIPODISTROFIE CUTANEE			
A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulla TERAPIA INIETTIVA			
Parte generale da compilare a cura del Team diabetologico 1 sola volta			
Servizio di Diabetologia: Città _____ Provincia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Responsabile _____			
Dati raccolti da: Medico <input type="checkbox"/> Infermiere <input type="checkbox"/> Cognome, Nome, e-mail (stampatello) _____			
Scheda paziente (una scheda per ciascun paziente)			
Paz. n. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Età (anni) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BMI (kg/m ²) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Diabete Tipo	1	<input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
HbA1c (%)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durata Diabete (Anni)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N. di iniezioni di insulina/die		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durata Trattamento Insulinico (anni)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UI Totali Insulina/die negli ultimi 6 mesi		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LIPOIPERTROFIE	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	DIAMETRO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm	LIPOATROFIE SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
ECCHIMOSI	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	ALTRO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
SEDE di iniezione:	NESSUNA <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> PIU' DI 1 <input type="checkbox"/>		
Indica quali:	ADDOME <input type="checkbox"/> BRACCIA <input type="checkbox"/> COSCE <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/>		
SE LIPODISTROFIE SI, il pz continua ad iniettarvi insulina?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
NB: per reperire lesioni cutanee usa la palpazione oltre alla semplice ispezione			
QUALE/I INSULINA/E ADOPERA?			
ANALOGHI RAPIDI	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Frequenti Ipogliemie Inspiegabili ¹	
REGOLARE	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NON NOTO <input type="checkbox"/>	
ANALOGHI LENTI	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
PREMISCELATE	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Variabilità Glicemica ²	
NPH	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NON NOTO <input type="checkbox"/>	
UTILIZZA:			
PENNA	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Lunghezza ago (mm)	4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/>
		Spessore (G)	29 <input type="checkbox"/> 30 <input type="checkbox"/> 31 <input type="checkbox"/> 32 <input type="checkbox"/> 33 <input type="checkbox"/>
SIRINGA	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Lunghezza ago (mm)	6 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/>
MICROINFUSORE	SI <input type="checkbox"/> <i>in questo caso risponde solo alla domanda 3 qui di seguito</i>		
PER CSII: OGNI QUANTI GIORNI CAMBI L'AGO DA INFUSIONE	<input type="checkbox"/>		
DA QUANTI ANNI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	OPPURE MESI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
1. Pratica da solo l'iniezione di insulina	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
2. Riutilizza più volte lo stesso ago	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> quante volte n. <input type="checkbox"/>		
3. Ruota la sede di iniezione (2 iniezioni a distanza ≥ 2 cm) ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
4. Conserva l'insulina di uso corrente in frigo	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		

Risultati

Hanno partecipato alla survey 69 diabetologi e 8 infermieri fornendo informazioni complete su 1085 diabetici, di cui 109 tipo1 (Tabella 2). In dettaglio, 16 partecipanti hanno raccolto informazioni su 844 diabetici (mediana 40, range 20-182), 7 partecipanti hanno compilato una media di schede/paziente di 13,8±3 e tutti gli altri sono rimasti al di sotto di 10 schede (3±05). Nella tabella 3 vengono riportati i best performers che hanno contribuito con 20 e più casi alla survey.

Le lesioni più frequenti sono state le Lipoipertrofie, riscontrate in 537 casi su 1085 (49,4%), sia isolatamente che associate ad altra tipologia di lesione (Tabella 4). Anche le ecchimosi sono abbastanza frequenti (42%) e quasi sempre associate a Liper, mentre le Lipoipotrofie sono piuttosto infrequenti (3,8%) (Tabella 5).

Una visione di insieme delle lesioni riscontrate sia singolarmente che associate tra loro è visibile nella Tabella 6). Le sedi corporee che più frequentemente presentano lipoipertrofie sono l'addome e le cosce, mentre le ecchimosi sono più frequenti sia sull'addome che alla braccia (Figura 1). Nel 54,2% dei casi le Liper sono presenti in sedi multiple. Nella tabella 7 è visibile il tipo e la frequenza di lesioni cutanee in relazione al tipo di sistema iniettivo utilizzato. La mancata rotazione delle sedi di iniezione associata alla maggiore lunghezza dell'ago e ad un elevato numero di iniezioni di insulina/die sono i fattori che determinano la maggiore frequenza di lipoipertrofie (Tabelle 8, 9, 10), laddove la presenza di lipoipertrofie determina un significativo incremento di ipoglicemie inspiegabili e di variabilità glicemica elevata (Tabella 11).

Tabella 2. Numero di Centri, di diabetologi e di infermieri partecipanti alla survey, ripartiti per regione.

Regione	Casi arruolati (n.)	Centri (n.)
Campania	266	15
Marche	239	3
Umbria	169	4
Friuli-V. Giulia	118	7
Piemonte	78	7
Lazio	70	4
Lombardia	35	6
Sardegna	26	4
Sicilia	26	2
Trentino	23	1
Puglia	17	2
Emilia-Romagna	12	6
Toscana	3	3
Abruzzo	1	1
Calabria	1	1
Veneto	1	1
Basilicata	0	0
	1.085	77
65 medici e 8 infermieri		

Tabella 3. Best performers che hanno contribuito con 20 e più casi alla survey.

	Cognome	Nome	Qualifica	Comune	Provincia	Regione	Casi
1	Colarusso	Sara	Medico	Casoria	NA	Campania	20
2	De Rosa	Nicoletta	Medico	Casoria	NA	Campania	30
3	Gentile	Sandro	Medico	Napoli	NA	Campania	182
4	Tonutti	Laura	Medico	Udine	UD	Friuli-Venezia Giulia	75
5	Strollo	Felice	Medico	Roma	RM	Lazio	67
6	Maino	Silvia	Medico	Cusano Milanino	MI	Lombardia	25
7	Garrapa	Gabriella	Medico	Fano	PU	Marche	169
8	Sudano	Maurizio	Medico	Urbino	PU	Marche	40
9	Manfrini	Silvana	Medico	Senigallia	AN	Marche	20
10	Guida	Danila	Medico	Omegna	VB	Piemonte	23
11	Gentile	Luigi	Medico	Asti	AT	Piemonte	20
12	Lai	Marcella	Medico	Assemini	CA	Sardegna	20
13	Scarpitta	Antoniettamaria	Medico	Marsala	TP	Sicilia	25
14	Speese	Katja	Infermiere	Rovereto	TN	Trentino-Alto Adige	21
15	Lalli	Carlo	Medico	Spoletto	PG	Umbria	55
16	Di Loreto	Chiara	Medico	Foligno	PG	Umbria	42
Totale casi							844

Tabella 4. Le lipoipertofie (49,4% dei casi totali) rappresentano la lesione più frequente riscontrata, sia isolatamente che in associazione con altre lesioni come si vince dalla torta.

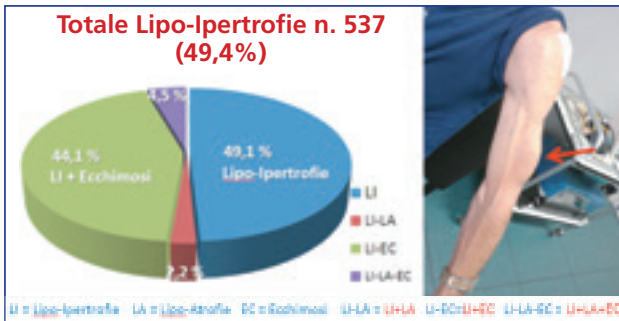


Tabella 5. Frequenza di ecchimosi (da sole o associate ad altre lesioni) e lipoatrofia.

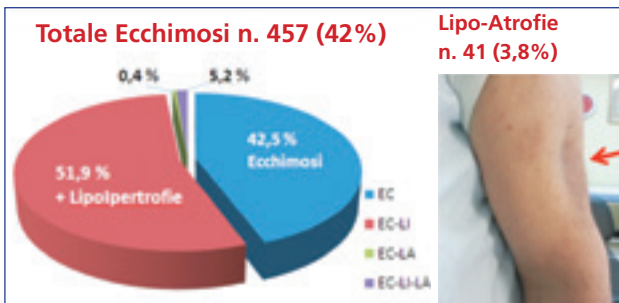
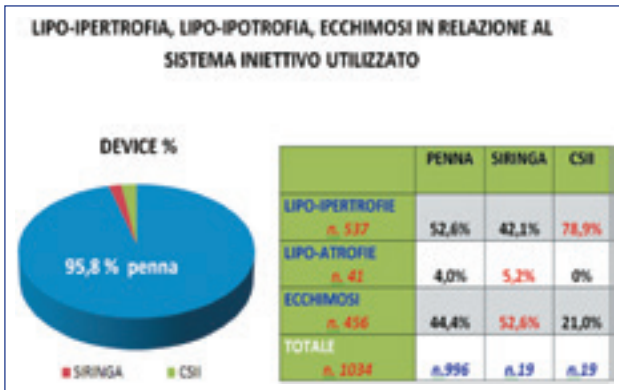


Tabella 6. Frequenza di associazione delle varie lesioni cutanee da alterata tecnica iniettiva.

Totale casi n. 1085 Nessuna lesione: n. 548 (50,6)			
	Lipo-ipertrofie N. (%)	Ecchimosi N. (%)	Lipo-atrofia N. (%)
Lipo-ipertrofie	264	237	12
Ecchimosi	237	194	2
Lipo-atrofia	12	2	3
3 lesioni	24	24	24

Tabella 7. Tipo e la frequenza di lesioni cutanee in relazione al tipo di sistema iniettivo utilizzato.



AREE DI SOFFERENZA TISSUTALE NELLE SEDI DI INIEZIONE

- Iniezioni ripetute
- Riutilizzo dello stesso ago fino a 5 volte
- Ago da 6 mm/32G



Figura 1. Lesioni prevalentemente ecchimotiche ad entrambe le braccia, associate a nodulo lipoipertrofico al braccio sinistro.

Tabella 8. Relazione significativa tra presenza di lipoipertrofia e mancata rotazione delle sedi di iniezione: $p < 0,001$.

	Lipo-ipertrofie SI	Lipo-ipertrofie NO	Totale N.
Rotazione si	19,2%	50,4%	659
Rotazione no	49,7%	7,4%	408
Totale n.	535	541	1076

Tabella 9. Relazione significativa ($p < 0,001$) tra lunghezza dell'ago e mancata rotazione delle sedi in soggetti che presentano lipoipertrofia.

	Ago = 4 mm	Ago > 4 mm	Totale N.
Rotazione si	12,0%	26,0%	197
Rotazione no	14,0%	48,0%	315
Totale n.	133	379	512

Tabella 10. Relazione significativa ($p < 0,001$) tra lunghezza dell'ago e presenza di lipoipertrofia.

	Lipo-ipertrofie SI	Lipo-ipertrofie NO	Totale N.
Ago = 4 mm	13,2%	14,8%	287
Ago > 4 mm	37,0%	35,0%	738
Totale n.	514	511	1025

Tabella 11. Significativa relazione tra presenza di lipoipertrofia e numero di iniezioni, ipoglicemie inspiegabili e ampia variabilità glicemica.

	Lipo-ipertrofie SI n.	Lipo-ipertrofie NO n.	
N. iniezioni ≤ 3	110	171	P < 0,001
N. iniezioni ≥ 3	427	363	
	Lipo-ipertrofie SI n.	Lipo-ipertrofie NO n.	
Ipoglicemie si	235	81	P < 0,005
Ipoglicemie no	287	437	
	Lipo-ipertrofie SI n.	Lipo-ipertrofie NO n.	
Variabilità si	360	187	P < 0,001
Variabilità no	150	308	

Conclusioni

I dati raccolti forniscono informazioni sulla professione di medici ed infermieri a confrontarsi con il tema delle lipodistrofie e sulle ricadute cliniche che la loro presenza può determinare. Rispetto ai destinatari della survey i 69 partecipanti rappresentano un numero molto basso che conferma lo scarso interesse per

questo tema. L'analisi di questo fenomeno è complessa ed esula dagli scopi della survey ma, in via ipotetica, è possibile che per i medici i motivi principali di questa scarsa partecipazione siano rappresentati da difficoltà di ottenere/richiedere il placet del proprio Comitato Etico, scarso interesse per le Lipodistrofie, delega agli infermieri ad occuparsi di questo tema, mancanza di percorsi educazionali sulle tecniche iniettive, mancanza di tempo per registrare i dati; per gli infermieri i motivi potrebbero essere simili a quelli dei medici ma in aggiunta è anche possibile che la scarsa partecipazione dipenda da una posizione gerarchica subordinata a quella del dirigente medico e dalle decisioni di quest'ultimo.

In realtà, poiché l'applicazione delle corrette tecniche iniettive è un tema fortemente legato all'educazione terapeutica, l'elevata frequenza delle lesioni lipodistrofiche messe in evidenza dalla survey denuncia una insufficiente azione educativa messa in atto dai centri di diabetologia. Altro aspetto, non meno rilevante, è rappresentato dal fatto che molte lesioni lipodistrofiche erano di dimensioni considerevoli e quindi di lunga durata e quindi non rilevate all'atto delle visite periodiche per ricerca delle complicanze, anche se l'ispezione periodica e sistematica delle sedi di iniezione viene raccomandata da linee guida e consensus^(22,24).


La relazione tra mancata rotazione dei siti di iniezione e il riutilizzo dello stesso ago più volte, così come la significativa associazione tra presenza di lipoipertrofia e frequenza di ipoglicemie severe/ampia variabilità glicemica era già stata rilevata in precedenza^(1,11,16,26) ed il nostro studio ne dà ulteriore conferma. Viceversa, i dati della survey sottolineano che l'utilizzo di aghi molto corti e sottili (4 mm) è bassa (15%) ed in questi soggetti vi è frequenza di lipodistrofie significativamente più bassa rispetto agli utilizzatori di aghi più lunghi e/o siringhe da insulina ($p < 0,001$), così come di ipoglicemie ($p < 0,001$).

In particolare, fatto 100 il numero di pazienti con Lipodistrofie, il 74% usava aghi > di 4 mm (379 paz su 512), indipendentemente dal fatto che ruotasse o no le sedi di iniezione; solo il 26% usava aghi da 4mm ma il 50% non ruotava correttamente; con l'ago da 4mm, indipendentemente dalla rotazione si/rotazione no si possono ridurre le Lipodistrofie del 74% e, in aggiunta, con una corretta rotazione, si possono ridurre di un ulteriore 12%; tuttavia 12% di Lipodistrofie sembra essere indifferente sia alla scelta della lunghezza dell'ago che alla rotazione, il che configura la necessità di ulteriori indagini di approfondimento di tale fenomeno.

Da questi dati sembra di poter evincere che attuando una corretta rotazione delle sedi di iniezione, non riutilizzando gli aghi più volte e scegliendo aghi più corti è possibile ridurre significativamente le ipoglicemie, migliorare il controllo metabolico^(1,25), ridurre il consumo di insulina⁽²⁵⁾ e conseguentemente i costi connessi non solo alle quantità di insulina utilizzate ma soprattutto ai costi diretti ed indiretti delle ipoglicemie e delle complicanze croniche del diabete correlate al perdurare di cattivo controllo metabolico.

In conclusione e sebbene l'analisi più approfondita dei dati sia ancora in corso, possiamo trarre alcune conclusioni da questa survey.

1. Va maggiormente diffuso l'interesse verso le corrette tecniche iniettive presso i servizi specialistici, considerando che da errori di tecnica iniettiva può derivare un consistente numero di diabetici che non raggiungono il target del buon controllo metabolico^(1,8,16,29)
2. Vanno rinforzati i percorsi educativi sulle corrette tecniche iniettive^(20,21,25)
3. Va fatta una scelta personalizzata degli aghi da iniezione dell'insulina, considerando che l'utilizzo di aghi più corti e sottili (4 mm/32 G) mette al riparo dal rischio di iniezioni intramuscolari sia adulti che bambini, indipendentemente dalla massa adiposa⁽¹⁹⁾ e riduce il rischio di lipodistrofie e delle sue complicanze metaboliche^(2-7,17).

Ringraziamento. La realizzazione di questa survey è stata possibile grazie ad un contributo non condizionante di 

BIBLIOGRAFIA

1. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of Lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diab Metab* 39(5): 445-63, 2013.
2. Gentile S, Strollo F. Lesioni cutanee, terapia insulinica e compenso metabolico. *Il Giornale di AMD* 13:39-41, 2010.
3. Gentile S, Strollo F. Complicanze cutanee della terapia insulinica. *Il Giornale di AMD* 13:123-128, 2010.
4. Gentile S. Sicurezza e gestione del rischio delle iniezioni in diabetologia. *Il Giornale di AMD* 15:227-229, 2012.
5. Gentile S, Guarino G, Carbone L, Agrusta M, Strollo F. Alterazioni di cute e sottocute da somministrazione di insulina e fattori associati nel diabetico tipo 2 insulino-trattato. *Il Giornale di AMD* 16:294-297, 2013.
6. Gentile S, Guarino G. Diabetico di tipo 1 con frequenti ipoglicemie: ordinaria amministrazione? *G ItDiabetol Metab* 31:155-159, 2011.
7. Gentile S. Un caso di ipoglicemie severe frequenti associate a errori di tecnica iniettiva dell'insulina. Caso clinico. *G It Diabetol Metab* 34:214-219, 2014.
8. Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. *Br Med J* 292:1638, 1986.
9. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 4:661-7, 2003.
10. Thow JC, Johnson AB, Marsden S, Taylor R, Home PH. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabetic Med* 7:795, 1990.
11. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N, Benali K, Hassan M, Czernichow P et al. Subcutaneous or intramuscular injections of insulin in children: are we injecting where we think we are? *Diabetes Care* 19:1434-6, 1996.
12. Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Pedersen KD, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. *Diabetes Care* 13:74-6, 1990.
13. Smith CP, Sargent MA, Wilson BPM, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Childhood* 66: 879-82, 1991.
14. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 22:1444-5, 2005.
15. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 4:661-7, 2003.
16. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A Pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diab Int* 19:71-6, 2002.
17. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I et al. Metabolic consequence of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48:121-5. Epub 2010 Jan 21, 2011.
18. Gentile S. per Gruppo AMD ETS. I risultati dello studio ETS di AMD. *Il Giornale di AMD* 12:40-48, 2009.
19. Hansen B, Matysina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. *Expert Opin Drug Deliv* 8:1395-406, 2011.
20. Saez-de Ibarra, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. *Pract Diab Int* 15(1):9-11, 1998.
21. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuihthoff NP, de Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 21(5):491-6, 2004.
22. Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle tecniche iniettive. Consensus AMD-OSDI sulle tecniche iniettive nel soggetto diabetico. *Il Giornale di AMD* 17:176-181, 2014.
23. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 36:S3-18, 2010.
24. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes* 2:168-79, Sep 2010.
25. AMD-SID – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.standarditaliani.it.
26. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 1: 145-150, 2014.
27. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, KakouB, Leridon L, Hassan M, Czernichow P. Short needles reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1621-5, 1999.
28. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care* 31:e65, 2008.
29. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *Br Med J* 327:383-4, 2003.

Slow medicine, per una medicina sobria rispettosa e giusta: curare la persona, non la malattia



A. Bonaldi
abonaldi@libero.it

Presidente di Slow Medicine

Parole chiave: Slow medicine, Appropriatazza, Medicina sistemica
Keywords: Slow medicine, Appropriateness, Systemic medicine

Il Giornale di AMD, 2015;18:23-26

Riassunto

Molti luoghi comuni non suffragati dalle conoscenze scientifiche, inducono professionisti e pazienti a consumare sempre più prestazioni sanitarie, nell'illusione di migliorare la propria salute. Per esempio, siamo convinti che in medicina fare di più sia sempre meglio, che tutte le procedure utilizzate nella pratica clinica siano efficaci, che scoprire una malattia prima che si manifesti sia sempre utile e che i fattori di rischio debbano essere sempre trattati con i farmaci. Tali convinzioni sono il risultato di pressioni economiche e di condizionamenti culturali da cui non è facile sottrarsi, ma che possono condizionare la pratica medica e danneggiare le persone sane.

Il modello culturale dominante di tipo "biomedico-riduzionista", su cui, oggi, si basano il concetto di salute e le modalità di gestione delle cure considera l'uomo come una macchina, il cui studio è affidato ad un numero crescente di specialisti, interessati soprattutto ai meccanismi fisiopatologici e molecolari delle malattie. L'interesse è rivolto quasi esclusivamente sulle tecnologie, mentre la persona e le relazioni tra paziente, curante, contesto di cura sono del tutto trascurate. È ormai chiaro che non è possibile curare le persone occupandosi solamente del loro organo malato perché un paziente è anche una persona che richiede aiuto, conforto e speranza. La cura deve avvalersi di ciò che è scientifico, ma deve tener conto anche del lato umanistico della medicina, quello che agisce sui sentimenti, gli stati d'animo, le emozioni, le aspettative.

Da queste considerazioni nasce Slow Medicine, un movimento di idee per riportare i processi di cura alla loro dignità di interventi basati sulla scienza, ma declinati all'interno di una relazione di ascolto del malato e della sua famiglia.

Summary

Many clichés not supported by scientific knowledge, lead professionals and patients to consume more and more health care, in the illusion of improving their health. For example, we believe that in medicine do more is always better, that all procedures used in clinical practice are effective, that discover a disease before it occurs is always useful, and that the risk factors should always be treated with drugs. These convictions are the result of economic pressures and cultural conditioning

which is not easy to escape, but that can affect medical practice and harm healthy people.

The dominant cultural model "biomedical-reductionist", on which, today, are based the concept of health and how to care, considers man as a biological machine, whose study is divided between a growing number of specialists, interested in the molecular and pathophysiological mechanisms of diseases. The interest is focused almost exclusively on technology, while the person and the relationship between patient, physician, care setting are entirely overlooked. It now clear that you can't treat people taking care only of their diseased organ because a patient is also a person who needs help, comfort and hope. Care needs to make use of what is scientific, but must also take account of the humanistic side of medicine, that acts on feelings, moods, emotions, expectations.

These considerations led to Slow Medicine, a movement of ideas to bring the processes of care to their dignity of interventions based on science, but declined within a relationship of listening to the patient and his family.

La crisi del sistema delle cure

In questi anni il sistema sanitario è attraversato da una profonda crisi che ne pregiudica la sua stessa sopravvivenza. Il continuo aumento delle richieste di prestazioni, l'introduzione di nuove tecnologie, le crescenti aspettative della gente, la risposta ai nuovi bisogni di salute (veri o falsi che siano), richiedono, infatti, un crescente flusso di risorse che il Paese non sembra in grado di assicurare. Che fare? In genere, i rimedi si concentrano su due direttrici, entrambi di tipo politico-amministrativo. Innanzitutto si cercano di modificare gli assetti istituzionali e l'architettura organizzativa delle Aziende sanitarie: provvedimenti che di solito sono motivati da una mera redistribuzione del potere. In secondo luogo s'interviene sul versante dei costi e delle entrate: tagli di beni e servizi, blocco delle assunzioni e dei contratti del personale, controllo delle tariffe, estensione dei ticket e adozione di nuove tasse. Tutti interventi che tentano di migliorare l'efficienza e i costi del sistema, ma che

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

lasciano sostanzialmente immutate le cause della crisi. Vi sono modi diversi per affrontare il problema? Quali sono, in alternativa, gli interventi correttivi che si potrebbero mettere in atto?

I fattori che alimentano la crisi

I fattori chiamati in causa sono tantissimi e sarebbe improponibile elencarli tutti. Mi limito quindi a individuare un paio: il consumismo sanitario, secondo cui fare di più è sempre meglio e soprattutto rende di più, e il modello culturale “biomedico-riduzionista”, su cui si fondano il concetto di salute e le modalità di gestione delle cure.

Il consumismo sanitario

Consumismo sanitario e mercato della salute si presentano sotto molteplici aspetti. Quello più evidente riguarda il mercato dei prodotti che promettono salute, vigore e benessere: cosmetici, creme da sole e antirughe, articoli per l'igiene personale e per la crescita dei capelli, tute per dimagrire, elettro e magneto-stimolatori vari, prodotti dietetici per tutti i gusti, acque minerali, integratori e molto altro ancora. Tutti prodotti che senza alcun fondamento scientifico curano il nostro corpo e garantiscono la salute a basso costo e senza sforzi. Per esempio, negli Stati Uniti (ma il fenomeno è ben presente anche da noi), nonostante non vi siano prove della loro utilità, oltre la metà della popolazione fa uso di vitamine e sali minerali, il cui fatturato di vendita ha raggiunto, nel 2010, i 28 miliardi di dollari, ed è in continua ascesa⁽¹⁾.

Un modo frequente per far crescere i consumi sanitari che riguarda invece i professionisti, consiste nell'introdurre nella pratica clinica nuove tecnologie prima che siano disponibili valide prove di efficacia e che siano stati valutati i possibili effetti dannosi. Per esempio, un recente studio condotto su 87.000 donne sottoposte ad annessiectomia, ha dimostrato che la chirurgia assistita dal robot costa di più ed è associata a un aumento delle complicanze chirurgiche⁽²⁾. Ciononostante, molti ospedali, per ragioni di prestigio istituzionale e personale, s'indebitano pur di dotare il loro ospedale di questa meraviglia della tecnica: c'è da domandarsi, però, se i pazienti siano consapevoli dei rischi a cui sono sottoposti.

Un altro modo più raffinato, ma non meno redditizio, di incoraggiare il consumismo sanitario è quello di abbassare le soglie di normalità dei parametri biologici (pressione arteriosa, lipidi, colesterolo, glicemia, vitamina D, densità ossea), per poi ricondurli alla norma con l'uso di farmaci. Per esempio, le nuove linee guida per il trattamento del colesterolo, definite dall'American College of Cardiology nel 2013, hanno di colpo aumentato di 12,8 milioni, il numero di americani, senza malattie cardiovascolari, da trattare con statine⁽³⁾.

Uno dei settori più promettenti del consumismo sanitario è quello associato alla diagnosi precoce e alla convinzione che individuare una malattia prima che si

manifesti sia sempre utile. Sul piano scientifico è noto che ciò non è quasi mai vero, ma è difficile parlarne (sia con i professionisti che con i cittadini) perché le argomentazioni che sostengono il contrario sono controintuitive. Così, nonostante sia stato scientificamente dimostrato che i check-up (test di laboratorio e di imaging eseguiti su persone asintomatiche) non riducono la mortalità, non prevenendo alcuna malattia, non evitano ricoveri, disabilità, o ansia, continuano ad essere ampiamente richiesti, sia dai medici che dai pazienti⁽⁴⁾. Basta digitare check-up su google per rendersi conto del business straordinario che si cela dietro questo tipo di prestazioni.

Gli esempi potrebbero continuare a lungo, ma ciò che qui mi preme sottolineare è che tutto questo non è più accettabile, per motivi di ordine etico, prima ancora che per ragioni economiche. Tali trattamenti, infatti, oltre che un intollerabile spreco, rappresentano un danno per i pazienti. Ciò a causa di un aumento del rischio di tumori da esposizione a radiazioni ionizzanti (una TAC è pari a 250 radiografie del torace), per gli effetti collaterali dei farmaci, ma soprattutto perché il ricorso inappropriato a test ed esami non suggeriti dalla clinica, porta ad individuare e trattare malattie che sarebbero rimaste silenti per tutta la vita (incidentalomi). Negli ultimi anni, gli epidemiologi hanno reso bene evidente questo fenomeno. Per esempio, a fronte di tassi di mortalità pressoché immutati, grazie agli screening, l'incidenza del cancro della tiroide e della prostata è quasi raddoppiata⁽⁵⁾, provocando un'epidemia di diagnosi e di trattamenti inutili, ma non esenti da rischi.

Il modello culturale biomedico-riduzionista

Tra le cause di crisi del sistema delle cure si può certamente annoverare il modello culturale dominante di tipo “biomedico-riduzionista”, su cui, oggi, si basa il concetto di salute e si gestiscono i processi di cura. I fondamenti di questo modello poggiano sulla suddivisione cartesiana tra pensiero e materia e sulle leggi della meccanica formulate da Newton alla fine del '600. Secondo tale approccio i fenomeni “materiali” sono tutti collegati da un rapporto lineare di causa-effetto, i cui meccanismi d'azione possono essere studiati suddividendo la materia in elementi sempre più piccoli. Da questo punto di vista l'uomo è considerato una macchina il cui studio è affidato a un numero crescente di specialisti, interessati soprattutto ai meccanismi fisiopatologici e molecolari delle malattie e allo sviluppo delle tecnologie utili ad assicurarne il buon funzionamento. Questo modello culturale che senza dubbio ha dato e continua a dare molti risultati positivi, contiene almeno due elementi di criticità.

Innanzitutto si basa sull'idea che scienza e tecnologia possano da sole sconfiggere le malattie e ridare all'uomo salute e benessere, ignorando che l'uomo possiede non solo un corpo ma anche una mente, intimamente connessa da una fitta rete di relazioni con il corpo e con ciò che lo circonda. Spesso, peraltro, è proprio dalla rottura di queste relazioni che viene meno

la salute e si genera la malattia. Tali relazioni, tuttavia, non sono indagabili con i classici metodi riduzionisti in quanto si manifestano come insieme e non come somma delle caratteristiche dei singoli elementi: un neurone, da solo, non pensa⁽⁶⁾.

In secondo luogo, questa prospettiva induce i professionisti a circoscrivere il loro interesse su ambiti di sapere sempre più specifici e a lavorare in modo isolato. La cura è frammentata in una miriade di sequenze e di atti a cui è difficile dare senso e continuità. Genomica, biologia molecolare e nanotecnologie sono l'espressione più innovativa di questo approccio. In questo modo il particolare prende il sopravvento sull'insieme e lo studio dei dettagli di natura tecnica porta alla moltiplicazione degli interventi e alla frammentazione delle cure tra diversi specialisti. L'interesse è rivolto quasi esclusivamente sulle tecnologie, mentre ciò che riguarda la mente e le relazioni tra paziente, curante e contesto di cura è del tutto trascurato.

Che fare?

Ridisegnare i luoghi di cura

Secondo l'approccio biomedico-riduzionista, il luogo migliore dove essere curati è l'ospedale. Lì, infatti, il lavoro è organizzato per discipline specialistiche centrate sull'organo malato e lì si concentrano i migliori professionisti e le tecnologie più innovative.

Certamente, disporre di tecnologie sofisticate e di competenze tecniche di alto livello professionale è essenziale per la qualità delle cure. Chiunque di noi, in caso di necessità, vorrebbe essere portato in un ospedale modernamente attrezzato e curato da professionisti altamente qualificati in settori specifici della medicina. Tuttavia, questo tipo di medicina non è adatto per tutti i casi. Oggi molti pazienti anziani, disabili, affetti da pluripatologie croniche e con deficit cognitivi richiedono una presa in carico globale (24 ore al giorno, per 365 giorni all'anno) e risposte unitarie ai loro problemi di salute che l'ospedale non è in grado di assicurare. Negli ospedali il paziente è strappato dal suo ambiente domestico, dai suoi familiari, dalle sue abitudini, ed è privato dei suoi effetti personali, dei suoi abiti e della sua privacy. Occorre, quindi prevedere altre tipologie di servizi che si prendano cura del corpo ma che non ignorino la persona e il suo ambiente.

Si dovrebbero, quindi, abbattere i tradizionali confini tra cure specialistiche e assistenza domiciliare e investire molto di più nell'assistenza sanitaria primaria. Essa, infatti, attraverso una rete ben coordinata di professionisti (medici di medicina generale, specialisti e altri operatori sanitari) di servizi socio-sanitari e di strutture sanitarie a bassa e media intensità di cura, quali i presidi per la convalescenza, la lungodegenza e la riabilitazione, l'hospice e le residenze protette, potrebbe far fronte ai bisogni dei pazienti più fragili, senza sottrarli all'ambiente di vita familiare e sociale. È in questa direzione, quindi, che bisogna indirizzare nuove risorse e individuare nuovi modelli organizzativi e gestionali.

Riportare la persona al centro dell'interesse

È indubbio che l'approccio riduzionista abbia portato enormi progressi alla conoscenza delle malattie e al modo di curarle. Tuttavia, la separazione dei saperi e delle discipline, non ha risolto tutti i problemi e paradossalmente ha alimentato la nostra ignoranza su altri ambiti di conoscenza non meno importanti per la salute e il benessere delle persone, quali ad esempio, gli aspetti relazionali e la capacità di comunicare.

È ormai chiaro che non è possibile curare le persone occupandosi solamente del loro organo malato perché un paziente oltre che un corpo da controllare è una persona che richiede aiuto, conforto e speranza. La cura deve, quindi, avvalersi di ciò che è scientifico (ricoducibile a conoscenze cosiddette "evidence-based"), ma deve tener conto anche di ciò che scientifico non è: il lato umanistico della medicina, quello che agisce sui sentimenti, gli stati d'animo, le emozioni, le aspettative. Il medico deve mettere in campo la propria competenza tecnica per formulare una diagnosi, indicare una prognosi, proporre le possibili opzioni terapeutiche, ma deve anche acquisire competenze sul piano della relazione in modo da tener conto delle conoscenze di chi vive la malattia, delle circostanze sociali, della attitudine al rischio, dei valori, delle paure e delle aspettative del paziente. È solo dall'incontro di questi due mondi fatti di conoscenze, di saperi, di emozioni e di sentimenti che si attiva il processo di cura.

Saper usare le nuove tecnologie è certamente molto importante ma non può essere una scorciatoia per la soluzione di problemi che richiedono ascolto, dialogo e comunicazione. Empatia, rispetto, aspettativa di un beneficio, speranza di guarire, svolgono un ruolo cruciale nella cura e agiscono in modo indipendente dal principio attivo che viene somministrato. Le neuroscienze hanno scoperto, peraltro, che il rituale e la relazione interpersonale che accompagnano l'atto medico, mettono in moto una catena di effetti biologici che si associano a quelli indotti dalla malattia e dai trattamenti e che influenzano positivamente gli esiti delle cure⁽⁷⁾. Effetti positivi che aumentano anche la soddisfazione del paziente, riducono gli interventi inutili e gli sprechi e diminuiscono i contenziosi medico-legali.

Gestire la non-conoscenza

La maggior parte delle persone considera la medicina una scienza (addirittura esatta), di cui bisogna rispettare canoni e principi. Con l'avvento dell'evidence-based medicine, molti professionisti hanno imparato, inoltre, che in medicina contano solo le conoscenze acquisite attraverso gli studi scientifici (clinical trials in primis). Tutto il resto non è scientifico e non conta nulla perché è solo il frutto di opinioni e di credulità.

Che gli interventi medici debbano attenersi alla migliori conoscenze scientifiche è fuori discussione, anche se di fatto non è quello che succede nella pratica. Più della metà di ciò che costituisce l'odierna medicina, infatti, non si basa affatto su prove scientifiche⁽⁷⁾. È necessario quindi prendere umilmente atto che nonostante

gli straordinari progressi raggiunti in campo medico (esaltati soprattutto dai media e dal mercato), gran parte di ciò che riguarda le malattie e la loro cura resta ignoto. Il problema è che la gente crede che ci sia una soluzione a tutto, per cui l'assenza di risposte o la mancata guarigione sono considerate l'effetto dell'incompetenza del professionista, non ai limiti della medicina. Non per nulla oltre la metà della popolazione, benché convinta che la medicina sia una scienza esatta, dopo avere peregrinato nei tortuosi meandri della scienza ufficiale, approda alle medicine alternative. I loro cultori, infatti, (più o meno in buona fede) hanno capito che può essere utile gestire anche ciò che non si conosce e che, comunque, vale sempre la pena di ascoltare le persone e dare loro conforto e speranza.

Il medico moderno è costretto invece ad agire nell'ambito della scienza, per cui ha imparato a gestire solo una minima parte delle richieste che giungono alla sua attenzione. Di fronte alla valanga di problemi per i quali non ha risposte scientifiche, si trova, quindi, completamente disorientato e si affida all'unico strumento che ha imparato ad usare, la tecnologia: esami sempre più approfonditi quanto superflui e rinvii a specialisti di ogni genere.

Questo rigido atteggiamento scientifico, apparentemente ineccepibile, gli impedisce, però, di utilizzare uno dei più potenti strumenti di guarigione: il cosiddetto effetto placebo. L'effetto placebo è un fenomeno reale per il quale non abbiamo ancora spiegazioni "scientifiche" ma che è in grado di risvegliare le straordinarie capacità di difesa e di guarigione presenti in ciascuno di noi⁽⁸⁾. Di fatto, fiducia, empatia, aspettativa di un beneficio possono modificare favorevolmente il decorso di una malattia, indipendentemente da ciò che costituisce la prescrizione, perché sono fattori che agiscono sulle forze interne dell'individuo. Sciamani, maghi e stregoni hanno da sempre basato le loro cure proprio sulla capacità di prendersi carico dei problemi e di agire sulla persona e sulle sue capacità di reagire alle avversità.

Verso una nuova alleanza

È da queste considerazioni che nasce l'idea di Slow Medicine (www.slowmedicine.it): una rete di professionisti, pazienti e cittadini che si riconoscono nello sviluppo di una nuova medicina sobria, rispettosa e giusta. Una medicina slow, non come sinonimo di medicina lenta e distaccata, ma slow nel senso di riflessiva, ponderata, che lascia il tempo al pensiero, al ragionamento,

al giudizio e che si contrappone all'intervento, affrettato, sbrigativo, superficiale. Una medicina che non omologa ma che riconosce la diversità delle persone e ne valorizza la loro unicità.

È questa la nuova via della medicina: una rivoluzione per una nuova alleanza, dove il professionista sanitario e il paziente sono impegnati alla pari a dare senso a sintomi, richieste, bisogni, proposte di cura, a dare conforto, fiducia e speranza. Slow Medicine scommette sulla possibilità di riportare i processi di cura alla loro dignità di interventi basati sulla scienza, ma declinati all'interno di una relazione di ascolto e di condivisione attiva delle proposte e delle scelte con il malato e con la sua famiglia.

La medicina sobria di cui parliamo nel nostro manifesto è sicuramente quella che sta alla base del principio che fare di più non significa fare meglio. Ma solo se questo principio verrà applicato alle migliori conoscenze scientifiche e con modalità rispettose delle aspettative e dei desideri delle persone si eviterà il rischio che la sobrietà venga percepita come una spinta al risparmio e una limitazione del diritto dei cittadini ad avere ciò che il mercato della cura mette a disposizione. Rispettare le aspettative del paziente non significa, come temono molti professionisti, accettare qualsiasi richiesta: significa ammettere che il paziente, quella richiesta possa farla, significa tenerne conto e orientarlo con competenza e autorevolezza. In estrema sintesi, significa saper comunicare in modo competente e professionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Guallar E et al. Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements. *Ann Intern Med* 159:850-851, 2013.
2. Wright J, Kostolias A et al. Comparative Effectiveness of Robotically Assisted Compared With Laparoscopic Adnexal Surgery for Benign Gynecologic Disease. *Obstetrics & Gynecology* 124/5:886-896, 2014.
3. Pencina MJ et al. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med* 370:1422-31, 2014.
4. Krogsbøll L T et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345: e7191, 2012.
5. Moynihan R et al: Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 344:19-23, 2012.
6. Fritjof C, Luisi P. Vita e natura: una visione sistemica. Aboca, 2014.
7. BMJ Evidence Center. Clinical evidence Handbook, 2012.
8. Benedetti F. Il cervello del paziente. Giovanni Fioriti editore, 2012.

BetaDecline: predittori noti e meno noti di deficit beta-cellulare



G.T. Russo
Giuseppina.russo@unime.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Disfunzione beta-cellulare, Studio BetaDecline

Keywords: Type 2 diabetes, Beta-cell dysfunction, BetaDecline Study

Il Giornale di AMD, 2015;18:27-31

Riassunto

La disfunzione beta-cellulare è uno dei meccanismi patogenetici principali alla base del diabete di tipo 2 e rappresenta un evento precoce nella storia naturale della malattia. Lo studio BetaDecline ha valutato l'associazione tra disfunzione beta-cellulare e alcune variabili personali e cliniche in circa 500 pazienti diabetici di tipo 2 in trattamento ipoglicemizzante stabile da oltre un anno, attraverso lo studio del rapporto proinsulina/insulina, dell'indice HOMA-B e del modello HOMA-IR per la valutazione dell'insulino-resistenza. I dati basali dello studio indicano che in questa ampia coorte di pazienti diabetici di tipo 2 ambulatoriali, la disfunzione beta-cellulare, valutata in base al rapporto proinsulina/insulina, è più frequente nei soggetti di sesso maschile e nei pazienti che fanno uso di farmaci secretagoghi. Questi dati sottolineano la potenziale influenza dei farmaci oggi utilizzati nel trattamento del diabete sulla "sopravvivenza" della beta-cellula, oltre all'eterogeneità dei meccanismi e dei fattori che possono agire come predittori della disfunzione beta-cellulare.

Summary

Beta-cell dysfunction is one of the main mechanisms involved in the pathogenesis of type 2 diabetes and is an early event in the natural history of the disease.

The BetaDecline is a multicenter study that evaluated clinical predictors of beta-cell dysfunction in about 500 type 2 diabetes outpatients on stable hypoglycaemic treatment for more than one year. Beta-cell dysfunction was evaluated by calculating the proinsulin/insulin ratio, HOMA-B index, and insulin-resistance was assessed by HOMA-IR index. In this study population, baseline higher proinsulin/insulin ratio values were more frequent in men and in patients on secretagogues drugs. These results support the potential influence of hypoglycaemic agents on the "survival" of beta-cells, and underline the heterogeneity of mechanisms and factors that could predict beta-cell dysfunction.

Il diabete mellito di tipo 2 è un disordine cronico e progressivo che riconosce le sue basi fisiopatologiche nell'insulino-resistenza, cui si associano gradi variabili di disfunzione beta-cellulare.

Com'è noto, l'insulino-resistenza è il primo difetto metabolico a comparire ed accompagna il diabete per tutta la sua durata. Dapprima le beta-cellule pancreatiche sopperiscono a questa aumentata richiesta periferica incrementando la sintesi e secrezione di insulina e, come conseguenza, la glicemia si mantiene entro il range fisiologico. Successivamente, quando le beta-cellule pancreatiche non riescono più a sostenere questo overload funzionale, si assiste ad un relativo deficit secretivo che condiziona la comparsa dell'iperglicemia e quindi del diabete manifesto.

Come evidenziato in numerose ed eleganti rassegne sull'argomento, come quella del Prof. E. Ferranini, apparsa recentemente su Metabolism⁽¹⁾, il ruolo del deficit beta-cellulare nell'insorgenza e nella progressione del diabete di tipo 2 è sempre più riconosciuto, e si stanno moltiplicando gli sforzi per chiarire i meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base. Infatti, mantenere un pacchetto di beta-cellule normo-funzionanti il più a lungo possibile è l'unica strategia per scongiurare o quantomeno ritardare il passaggio definitivo alla terapia insulinica in questi pazienti.

Il deficit beta-cellulare è un evento piuttosto precoce nella storia naturale della malattia. Infatti, come ci ha dimostrato lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁽²⁾, la funzione beta-cellulare, valutata con il metodo HOMA-B (Homeostatic Model Assessment-B), è già ridotta del 50% nei pazienti con diabete di tipo 2 al momento della diagnosi.

Il deficit beta-cellulare si caratterizza però per un deficit non solo funzionale ma anche "quantitativo", caratterizzato dalla riduzione del numero e della massa di beta-cellule^(3,4).

Per quanto riguarda le alterazioni "funzionali" tipicamente riscontrate nei pazienti diabetici di tipo 2, senz'altro la riduzione della prima fase di secrezione insulinica è il primo difetto a comparire e, insieme all'insulino-resistenza periferica, condiziona la comparsa dell'iperglicemia post-prandiale. Quando tale deficit secretivo si estende anche alla secrezione pulsatile basale, la mancata soppressione della secrezione epatica di

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

glucosio che ne deriva determina la comparsa dell'iperglicemia a digiuno^(3,4).

Un'altra alterazione tipica del diabete di tipo 2 è un alterato processamento dell'insulina. Com'è noto, infatti, l'insulina nasce come pre-proormone che viene convertito a pro-ormone, la proinsulina, nel reticolo endoplasmatico. La proinsulina viene quindi convertita in insulina e C-peptide in quantità equimolari. Fisiologicamente, questo meccanismo è piuttosto efficiente e la quantità di proinsulina che si ritrova nella circolazione portale e sistemica è davvero esigua. Tuttavia, nel diabete di tipo 2, forse anche a causa di una eccessiva richiesta di sintesi dell'ormone per compensare l'insulino-resistenza, la capacità di convertire la proinsulina in insulina è deficitaria, con conseguente aumento dei valori di proinsulina e del rapporto proinsulina/insulina da 2 a 3 volte rispetto ai soggetti non diabetici^(5,6).

Ma la "disfunzione beta-cellulare" nel diabete di tipo 2 dipende anche da una riduzione quantitativa della massa di beta cellule, che si manifesta a prescindere dai livelli di BMI, anche se esiste un discreto grado di *overlapping* con i soggetti non diabetici⁽⁷⁾. Anche il deficit della massa beta-cellulare è un evento precoce nel diabete di tipo 2, come dimostrato da Butler et al. in uno studio miliare su reperti autoptici di pancreas di pazienti con diversi gradi di tolleranza glucidica⁽⁷⁾. In questo studio, è stato infatti dimostrato come la massa beta cellulare fosse ridotta del 40% in soggetti con IGT (Impaired Glucose Tolerance) e del 60% in quelli con diabete manifesto, se paragonati ai soggetti non diabetici⁽⁷⁾.

Posto che sia la funzione sia la massa delle beta-cellule sono ridotte già alla diagnosi di diabete, i meccanismi che sottendono queste alterazioni possono essere molto diversi e la loro identificazione è in continuo "aggiornamento"^(8,9). Quello che è certo è che il deficit delle beta-cellule dipende da un'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali, che sottopongono a "stress" la beta-cellula, la quale risponderà innescando dei meccanismi adattativi che però determinano, come risultato finale, la morte della stessa cellula per apoptosi^(7,9).

Il ruolo fondamentale che ha il declino beta-cellulare nel diabete di tipo 2 si evince anche da studi genetici. Infatti, dei numerosi geni che sono stati associati al rischio di diabete di tipo 2, circa 60 secondo recenti stime degli studi GWAS (Genome Wide Association Studies), la maggior parte non è associato ad insulino-resistenza, ma appare coinvolta nello sviluppo e nella funzione della beta-cellula o nella regolazione della massa beta-cellulare⁽¹⁰⁻¹²⁾. Ad esempio, il gene TCF7L2, localizzato sul cromosoma 10, sembra conferire suscettibilità allo sviluppo del diabete di tipo 2 principalmente attraverso un'alterazione della secrezione insulinica^(12,13). Il gene KCNJ11 è stato associato ad una ridotta secrezione insulinica per ridotta sensibilità dei canali del potassio ATP-sensibili e per un aumento della soglia glicemica in grado di determinare il rilascio dell'insulina⁽¹⁴⁾. Altre varianti, tra cui quelle localizzate sul gene TCF7L2, MADD ed altri, sono anche state associate ai livelli circolanti di proinsulina⁽¹⁵⁾.

Queste ed altre evidenze suggeriscono come il background genetico condizioni la capacità di adatta-

mento della beta-cellula ai diversi "insulti" e quindi l'evoluzione o meno verso il deficit beta-cellulare ed il diabete manifesto.

Infatti, sono diversi gli stimoli lesivi che possono intaccare la funzione e la massa beta-cellulare. Senz'altro gluco- e lipotossicità giocano un ruolo determinante nell'indurre il deficit beta-cellulare, come dimostrato da numerosi studi sperimentali. Infatti, in genere secondariamente ad un *overload* di nutrienti, si determina un eccesso di carboidrati ed acidi grassi liberi circolanti che possono alterare l'espressione di fattori di trascrizione che regolano importanti funzioni della beta-cellula⁽¹⁶⁾. Oltre a interferire con la sintesi di insulina, i fenomeni di gluco- e lipotossicità possono anche favorire i processi apoptotici e alterare i meccanismi di rigenerazione tipici della beta-cellula⁽¹⁶⁾. La presenza di elevati livelli di glucosio e acidi grassi circolanti contribuiscono inoltre ad aumentare l'espressione del polipeptide amiloide insulare (IAPP), o amilina, che è il principale costituente dei depositi di amiloide nel pancreas, con effetti citotossici a livello cellulare⁽¹⁷⁾. La formazione delle placche amiloidi a livello delle isole pancreatiche è infatti associato al danno della massa beta-cellulare, ed è presente in circa il 90% dei soggetti con diabete di tipo 2, sebbene il nesso di causalità resti ancora da definire⁽¹⁷⁾.

Tra i meccanismi che possono contribuire al malfunzionamento delle cellule insulari gioca un ruolo anche l'infiammazione cronica di basso grado⁽¹⁸⁾. L'infiammazione è infatti una componente importante degli stati di insulino-resistenza⁽¹⁸⁾, ma il tessuto pancreatico può rappresentare una delle sedi del processo infiammatorio, tanto che nel suo contesto è stata descritta la presenza di infiltrati di macrofagi e altre cellule produttrici di citochine pro-infiammatorie, che possono interferire con la funzione della beta-cellula⁽¹⁹⁾.

Tutti questi fattori, sia genetici che acquisiti, determinano nel tempo una progressiva "perdita" delle beta-cellule. Tuttavia, Tachai et al. hanno recentemente proposto la de-differenziazione delle beta-cellule mature verso cellule meno differenziate come possibile meccanismo alla base di questa "perdita"⁽²⁰⁾.

In qualsiasi modo si determini la disfunzione beta-cellulare, lo studio UKPDS ha mostrato come questo sia un evento progressivo ed inesorabile⁽²⁾. Se così fosse, tutti i pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero seppur in un tempo variabile, aver bisogno della terapia insulinica "sostitutiva". Tuttavia, è osservazione comune che la "storia naturale" del diabete di tipo 2 sia estremamente variegata con alcuni pazienti che riescono a mantenere un buon compenso glicemico con la stessa terapia ipoglicemizzante, se non addirittura con la sola dieta, per moltissimi anni, mentre in altri si rende rapidamente necessario il ricorso alla terapia insulinica multi-iniettiva.

La velocità di progressione del deficit beta cellulare è quindi molto variabile e potenzialmente influenzata da diversi fattori clinici, metabolici, legati allo stile di vita e/o alle diverse terapie ipoglicemizzanti. Identificare questi fattori è un passaggio necessario per migliorare gli *outcomes* delle attuali terapie sul diabete.

Per rispondere a questi quesiti è nato lo studio BetaDecline, una ricerca promossa dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), con lo scopo di valutare prospettivamente l'associazione tra disfunzione beta-cellulare e diverse variabili biochimiche e cliniche nel diabete di tipo 2.

I risultati dell'analisi dei dati al basale di questo studio, che ha coinvolto oltre 500 pazienti ambulatoriali in trattamento dietetico o con ipoglicemizzanti orali, stabile da oltre un anno, è stata di recente pubblicata su PlosOne⁽²¹⁾.

Tra le indagini eseguite, il grado di disfunzione beta-cellulare è stato valutato con il rapporto proinsulina/insulina (PI/I) e con l'indice HOMA-B, il grado di insulino-resistenza con il modello HOMA_{IR}: sono stati inoltre dosati i comuni parametri di laboratorio ed i livelli di NEFA (acidi grassi liberi), hsPCR e IL-6. Sono quindi state raccolte informazioni sulla durata e sulle complicanze del diabete e sui farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti e anti-ipertensivi in corso.

In realtà, come è noto, esistono diversi metodi per la valutazione della disfunzione beta-cellulare, tra cui il calcolo HOMA-B, la risposta dell'insulina 5 minuti dopo un carico ev di glucosio (AIRg), il rapporto incrementale tra insulina e glucosio 30 min dopo un OGTT (insulinogenic index, $\Delta I/\Delta G-30$), così come altri metodi di ancora più complessi⁽²²⁾. Tuttavia, seppur attendibili, molti di questi metodi non sono facilmente applicabili nella pratica clinica, per cui nello studio BetaDecline è stato usato il rapporto PI/I, che stima la capacità della beta-cellula di convertire la proinsulina ad insulina e rappresenta un metodo accettabile per valutare la capacità secretiva delle cellule⁽²³⁾. Quando la popolazione è stata stratificata per valori di PI/I, il primo risultato che è emerso riguardava la distribuzione del genere, con oltre il 70% dei pazienti nel quartile con PI/I più elevato, quello con un maggior grado di disfunzione beta cellulare, che era di sesso maschile.

I risultati al basale di questo studio hanno inoltre dimostrato una relazione lineare inversa del PI/I con BMI, livelli di colesterolo totale, LDL e HDL e con la hsPCR e un'associazione diretta con i valori di HbA1c, glicemia a digiuno e trigliceridi (P trend<0.05 tutti), mentre non vi erano differenze significative nei livelli di IL-6 e NEFA, così come nei livelli di pressione arteriosa in base ai quartili di PI/I. Sia l'indice HOMA-B che l'HOMA_{IR} si riducevano progressivamente all'aumentare del rapporto PI/I (P<0.0001, entrambi). Quando sono state valutate le terapie in corso, l'uso di secretagoghi (SU e Glinidi) era significativamente maggiore nel quartile più alto di PI/I (P<0.0001), mentre non vi erano differenze nella distribuzione degli altri farmaci ipoglicemizzanti orali, anti-ipertensivi o ipolipemizzanti in base al grado di secrezione insulinica. All'analisi multivariata, il rischio di avere un valore di PI/I nel quartile più alto era nettamente maggiore in chi usava farmaci secretagoghi (OR=4.2; IC95% 2.6-6.9) e, seppur a livelli minori, negli uomini (OR=1.8; IC95% 1.1-2.9).

La diversa distribuzione del genere in base ai quartili di PI/I suggerisce una parziale protezione delle donne

nei confronti del deficit beta-cellulare, una protezione che potrebbe essere mediata dall'influenza degli estrogeni nel tempo. Questa ipotesi sembra supportata da diversi studi, per lo più sperimentali, che mostrano una maggiore incidenza di diabete negli animali da esperimento maschi rispetto alle femmine^(24,25) e da studi *in vitro* che mostrano come gli estrogeni possano avere un effetto diretto, riducendo l'apoptosi delle beta-cellule pancreatiche⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Inoltre, studi di intervento come il Women's Health Initiative Study⁽²⁷⁾ e lo Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study⁽²⁸⁾ hanno entrambi dimostrato una ridotta incidenza di diabete nel braccio che faceva estrogeni.

L'altro risultato del BetaDecline è che, all'analisi basale, un rapporto PI/I "patologico" era più frequente nei soggetti in terapia con secretagoghi (glinidi e sulfaniluree), con un rischio di disfunzione beta-cellulare che era di 4 volte maggiore rispetto a chi non faceva uso di questi farmaci. Le ragioni per spiegare questa associazione possono essere molto diverse, andando da un *indication bias* cioè l'uso preferenziale di questi farmaci in soggetti che già presentavano un deficit beta-cellulare, al loro meccanismo d'azione, di stimolo della secrezione di insulina e verosimilmente anche di proinsulina. Tuttavia, altri studi, tra cui lo studio ADOPT^(29,30), hanno dimostrato un maggior grado di deficit beta-cellulare con la glibenclamide rispetto al trattamento con rosigliptazione o metformina, maggiormente evidente nel lungo follow-up.

La possibilità che tra i fattori che possono contribuire a modificare la funzione beta-cellulare nel tempo vi sia l'uso di alcuni farmaci, soprattutto quelli ipoglicemizzanti, ha un rilievo clinico particolarmente importante, dal momento che esistono ormai chiare evidenze sulla necessità di preservare la riserva beta-cellulare per ritardare il peggioramento del compenso glicemico ed il passaggio definitivo alla terapia insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2.

Tra i vari ipoglicemizzanti orali ad oggi disponibili, metformina⁽³¹⁾, pioglitazone⁽³²⁾ e incretino-mimetici^(33,34) hanno evidenza di un miglioramento dei surrogati di funzione beta cellulare, anche se con risultati non univoci.

Una recente meta-analisi ha valutato, ad esempio, gli studi randomizzati e controllati (RCTs) che hanno indagato l'effetto di metformina, pioglitazone e sitagliptin sui valori di HOMA-beta e PI/IR⁽³⁵⁾. Dai trials valutati, che erano per lo più di breve durata (12-54 settimane), si evince come la metformina migliorasse la funzione beta-cellulare più degli altri due farmaci, e l'associazione metformina-sitagliptin più delle altre associazioni⁽³⁵⁾.

Ma le evidenze sul ruolo della terapia farmacologica sulle insule di Langherans sono sempre più numerose e riguardano ormai quasi tutte le classi di farmaci a nostra disposizione. Esistono infatti diverse evidenze che gli incretino-mimetici possano preservare la funzione della beta-cellula, sia in termini funzionali che di massa cellulare^(33,36). D'altra parte, una letteratura ancora più corposa ha dimostrato queste proprietà anche per i gli-

tazoni⁽³²⁾; qualche evidenza esiste anche per la metformina^(37,38), così come per altri farmaci ipoglicemizzanti, inclusi i SGTL2 antagonisti⁽³⁹⁾. Tuttavia, seppur ormai numerosi, i risultati sono globalmente non univoci e fortemente influenzati dalla tipologia di pazienti esaminati, dalle specifiche condizioni sperimentali oltre che dagli eventuali effetti mediati dalla riduzione “in acuto” della gluco-tossicità.

A questo riguardo, i risultati del BetaDecline suggeriscono che il trattamento con sulfaniluree sia associato ad una ridotta *performance* secretiva delle beta-cellule. Certo è necessario tenere a mente che i risultati di questo studio, fin qui riassunti, si riferiscono a dati trasversali, con i limiti che questo tipo di analisi comporta e devono essere confermati da studi prospettici, come ad esempio i dati del follow-up di 4 anni, che si è appena concluso.

Conclusioni

L'attuale gestione del diabete di tipo 2 è ancora centrata sulla correzione dell'iperglicemia, intesa sia come valori puntuali di glicemia che come HbA1c, con lo scopo ultimo di prevenire le complicanze a lungo termine della malattia. Un approccio che, come dimostrato dai grandi trials, si è dimostrato efficace sulla microangiopatia e meno sul rischio di complicanze macroangiopatiche. Tuttavia, “curare” la glicemia non è “curare” il diabete, ma solo migliorare la sua espressione clinica più tipica.

Con la continua e costante ricerca in campo diabetologico, esiste la possibilità che il nostro obiettivo terapeutico si modifichi nei prossimi anni e, nell'ottica di prolungare il più possibile il “*time to insulin*”, cioè la necessità di passare ad una terapia insulinica, abbia come target la preservazione della beta-cellula. In quest'ottica la terapia sulla beta-cellula sarà tanto più efficace quanto più precoce nel corso della storia naturale del diabete, ancora di più se si inizia a trattare la condizione di “prediabete”, così come ci hanno insegnato gli studi di prevenzione primaria.

BIBLIOGRAFIA

- Ferrannini E, Mari A. β -Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.012>, 2014.
- UKPDS Group, UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of six years' therapy of type 2 diabetes- a progressive disease. *Diabetes* 44:1249-58, 1995.
- Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 36:775-781, 2004.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-68, 1992.
- Kahn SE, Carr DB, Faulenbach MV, Utzschneider KM. An examination of beta-cell function measures and their potential use for estimating beta-cell mass. *Diabetes Obes Metab* 10(4):63-76, 2008.
- Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, Binder C. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:609-14, 1999.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52:102-10, 2003.
- Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 116:1802-12, 2006.
- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 37:1751-8, 2014.
- Jonsson A, Ladenvall C, Ahluwalia TS, Kravic J, Krus U, Taneera J, et al. Effects of Common Genetic Variants Associated With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits on α - and β -Cell Function and Insulin Action in Humans. *Diabetes* 62:2978-83, 2013.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:2220-32, 2008.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117:2155-63, 2007.
- Saxena R, Gianniny L, Burtt NP, Lyssenko V, Giuducchi C, Sjögren M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* 55:2890-5, 2006.
- Rosengren AH, Braun M, Mahdi T, Andersson SA, Travers ME, Shigeto M, et al. Reduced insulin exocytosis in human pancreatic β -cells with gene variants linked to type 2 diabetes. *Diabetes* 61:1726-33, 2012.
- Strawbridge RJ, Dupuis J, Prokopenko I, Barker A, Ahlqvist E, Rybin D, et al. Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 10:2624-34, 2011.
- Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 1801:289-98, 2010.
- Clark A, Nilsson MR. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes? *Diabetologia* 47:157-169, 2004.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 132:2169-80, 2007.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 105:141-150, 2014.
- Talchai C1, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell* 150:1223-34, 2012.
- Russo GT, Giorda CB, Cercone S, Nicolucci A, Cucinotta D; BetaDecline Study Group. Factors Associated with Beta-Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes: The BETADECLINE Study. *PLoS One* 27; 9(10):e109702, 2014.
- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 10:2-42, 2014.
- Pfützner A, Forst T. Elevated intact proinsulin levels are indicative of Beta-cell dysfunction, insulin resistance, and cardiovascular risk: impact of the antidiabetic agent pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 5:784-93, 2011.
- Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 48:2213-20, 2005.

25. Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. Importance of oestrogen receptors to preserve functional β -cell mass in diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 8:342-51, 2012.
26. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, et al. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 9232-37, 2006.
27. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47:1175-87, 2004.
28. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138:1-9, 2003.
29. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, et al; ADOPT Study. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes* 60:1552-60, 2011.
30. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443 15. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:74-83, 2008.
31. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 137:25-33, 2002.
32. Gastaldelli A1, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, De Fronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E871-83, 2007.
33. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 55:1695-704, 2006.
34. Riche DM, East HE, Riche KD. Impact of sitagliptin on markers of b-cell function: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 337:321-328, 2009.
35. Jin Lu, Jiajie Zang, Huihua Li. Impact of Three Oral Antidiabetic Drugs on Markers of b-Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta- Analysis. *PLoS One* 5;8:e76713, 2013.
36. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 143:4397-408, 2002.
37. Patanè G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic β -cells. *Diabetes* 49:735-740, 2000.
38. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5535-41, 2004.
39. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 57:891-901, 2014.



Iperensione e terapia antiaggregante nel paziente diabetico



C. Rostagno
carlo.rostagno@unifi.it

Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; SOD Medicina Interna e post-chirurgica, AOU Careggi, Firenze

Parole chiave: Iperensione, Diabete, Aspirina, Clopidogrel, ACE-inibitori, Inibitori recettori ATII
Keywords: Hypertension, Diabetes, Aspirin, Clopidogrel, ACE-inhibitors, ATII receptor inhibitors

Il Giornale di AMD, 2015;18:32-35

Riassunto

Il paziente diabetico presenta un rischio cardiovascolare significativamente più elevato e con esordio delle manifestazioni cliniche più precoce rispetto alla popolazione con normali valori glicemici. La coesistenza di un'iperensione amplifica sensibilmente il rischio cardiovascolare. Inoltre i due fattori concorrono nel determinare un danno renale che di per sé può ulteriormente aggravare l'iperensione. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento antiipertensivo nel ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico. L'efficacia della profilassi è strettamente correlata con un ottimale controllo dei valori pressori che secondo la maggior parte delle linee guida deve essere mantenuta al di sotto di 130/80 mmHg. Nei diabetici l'impiego di antiaggreganti piastrinici sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria oltre che in corso di sindrome coronarica acuta si associa ad una riduzione del rischio di infarto miocardico fatale e non fatale e di morte per cause cardiovascolari significativamente superiore a quella dei pazienti con normali valori glicemici.

Summary

Diabetics have a significantly higher cardiovascular risk with an earlier clinical presentation in comparison to non diabetics. Associated arterial hypertension cause at least a two-fold increase of cardiovascular risk. Both conditions concur to worsen kidney function, which may itself increase blood pressure. Several studies showed the efficacy of antihypertensive treatment to reduce cardiovascular events in diabetic patients. The tighter the control of blood pressure, target below 130/80 mmHg, the better the results on prevention of cardiovascular events. The effects of antiplatelet agents are more relevant in diabetic patients than in non diabetics. on the risk of fatal and non fatal myocardial infarction and cardiovascular death both in primary and secondary prevention. Similarly the effects of antiplatelet agents are more evident patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous revascularization.

Nei soggetti diabetici, il cui numero attuale nel mondo è stimato dalla WHO in 346 milioni e che le stime indicano destinato a raddoppiare entro il 2030, la prevalenza dell'iperensione è circa doppia in confronto alla popolazione generale. Circa il 40% dei pazienti con dia-

bete tipo 1 ed il 60% di quelli con diabete tipo 2 sviluppano una ipertensione nel corso della vita⁽¹⁾. Nei pazienti ipertesi invece è stata osservata una più elevata prevalenza, doppia negli uomini e quasi tre volte nelle donne, di diabete rispetto ai soggetti normotesi⁽²⁾. Il diabetico ha un elevato rischio cardiovascolare con comparsa di lesioni aterosclerotiche più precoci e più gravi rispetto ai non diabetici. La coesistenza di un'iperensione arteriosa amplifica gli effetti aterogeni del diabete. I risultati dello studio UKPDS dimostrano chiaramente che ipertensione e iperglicemia concorrono ad amplificare il rischio: nei pazienti con valori pressori sistolici >150mmHg e HbA1c > 8% il rischio di eventi risulta anche 6 volte superiore rispetto ai soggetti con PAS <130 mmHg e HbA1c < 6%.

La interazione assai variabile fra diversi fattori di rischio, modificabili e non, ha portato nel corso degli anni 90 da parte delle società scientifiche internazionali alla introduzione del concetto di **Rischio Cardiovascolare Globale**, termine con cui viene indicato il risultato della interazione dei diversi fattori nel condizionare la comparsa di malattia aterosclerotica ed eventi clinici ad essa connessi. La valutazione mediante specifiche carte di rischio ha permesso di migliorare l'approccio clinico nel singolo paziente non solo a fini prognostici ma soprattutto di stabilire l'intervento terapeutico più adeguato, agendo sui fattori di rischio potenzialmente modificabili, per prevenire l'insorgenza o rallentare l'evoluzione delle complicanze ed ottenere tangibili risultati clinici.

Nei pazienti diabetici in cui, già dalle fasi precoci di malattia, oltre a un adeguato controllo glicemico è stato perseguito e ottenuto un altrettanto adeguato controllo dei livelli pressori e colesterolemici, è stata dimostrata una significativa riduzione di mortalità⁽³⁾.

Target dei valori pressori nel paziente diabetico

Diverse linee guida internazionali suggeriscono che i livelli di pressione arteriosa da raggiungere in un soggetto diabetico devono essere inferiori a 130/80 mmHg⁽⁴⁻⁶⁾. Un'ulteriore riduzione, al disotto di 125/75 mmHg, dovrebbe essere perseguita in pazienti con nefropatia diabetica, specie se la proteinuria supera di 1 g/

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

die. È stato infatti chiaramente dimostrato che in questi pazienti la progressione del danno renale è proporzionale ai valori pressori.

Trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico: indicazioni e problematiche

Numerosi studi epidemiologici dimostrano una correlazione positiva indipendente e continua tra valori pressori ed eventi cardiovascolari. Sebbene la relazione tra elevati valori pressori e rischio cardiovascolare segua un andamento parallelo tra pazienti diabetici e non, tuttavia il diabetico parte da un livello basale di rischio più elevato.

Con maggiore attenzione rispetto a qualsiasi soggetto in cui vengano rilevati elevati valori pressori, nel paziente diabetico devono essere perseguiti quei provvedimenti "comportamentali" che 1) comportino **la cessazione del fumo, la restrizione del consumo di sale, caffè e alcolici**. In particolare anche una dieta solo moderatamente iposodica è in grado di ridurre la pressione sistolica fino a 5 mmHg. 2) permettano di ottenere, **in caso di sovrappeso, un adeguato calo ponderale** sia mediante l'incremento dell'attività fisica che, soprattutto, l'adozione di una dieta ipocalorica. In presenza di ipercolesterolemia questa deve essere trattata possibilmente con statine. Uno studio di matanalisi ha mostrato che le misure non farmacologiche favoriscono una riduzione della pressione arteriosa. La stretta aderenza a tali misure tuttavia nella pratica clinica risulta relativamente limitata, negli anziani per l'esistenza di abitudini consolidate e spesso di una ridotta capacità motoria, nei più giovani per la difficoltà di conciliare modificazioni dello stile di vita con i problemi derivanti dalla vita quotidiana (lavoro, famiglia etc...). Pertanto per potere ottenere un adeguato controllo della pressione arteriosa nel diabetico è quasi costantemente necessaria l'introduzione di una terapia farmacologica. In accordo alle linee guida dell'ESH/European Society of Cardiology i diuretici tiazidici, i β -bloccanti, i calcio antagonisti, gli ACE inibitori e gli inibitori del recettore per l'angiotensina II (ARBs) sono i farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione in mono terapia o in varia associazione. Le raccomandazioni del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure report hanno declassato β -bloccanti a un secondo livello⁽⁶⁾. Una metanalisi di 27 trials randomizzati nei quali sono stati inclusi 33.395 diabetici ipertesi non ha mostrato differenze significative nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori tra diuretici tiazidici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE inibitori e gli inibitori del recettore per l'angiotensina II⁽⁷⁾. Numerosi studi hanno chiaramente dimostrato la efficacia della terapia antiipertensiva nel paziente diabetico (Tabella 1) nel ridurre il rischio di infarto miocardico acuto e di morte. Lo studio UKPDS, nei pazienti diabetici arruolati nel braccio di intervento HDS (Hypertension in Diabetes Study) in cui il trattamento farmacologico sia con ACE-inibitori sia con beta-bloccanti consentiva

un "ottimale controllo pressorio" (valori medi 144/82 mmHg), ha mostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 34% (riduzione del 21% del rischio di infarto, del 44% di ictus) in confronto al gruppo in cui non era raggiunto un risultato ottimale (valori medi 154/87 mmHg). Il beneficio era significativamente più elevato rispetto a quello rilevato ottenendo un migliore controllo metabolico⁽⁸⁾. Una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici è stato riportato negli studi Sys-Eur-Trial e SHEP (Systolic Hypertension in the Eldery Programme)⁽⁹⁻¹⁰⁾. L'importanza dell'entità della riduzione dei valori pressori è sottolineato dai risultati dello studio HOT (il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg comportava una riduzione da 24 a 12 eventi /1000 pazienti⁽¹¹⁾).

La monoterapia difficilmente permette di ottenere un adeguato controllo pressorio nel paziente diabetico per cui è frequente necessaria una terapia di associazione, talora anche dalle prime fasi del trattamento specie quando i valori pressori sono particolarmente elevati (30 mmHg o più rispetto ai valori desiderati) o coesistono ulteriori fattori di rischio. Lo studio VALUE ha mostrato come un più precoce raggiungimento dei valori desiderati si associ a un minor rischio di eventi cardiovascolari rispetto a pazienti in cui il controllo viene ottenuto più tardivamente. L'inizio diretto del trattamento con una terapia di combinazione, in uno studio condotto su oltre 200.000 pazienti, si è dimostrata più efficace di una monoterapia o di una terapia di associazione iniziata più tardivamente. Sia in trattamento con monoterapia che nei trattamenti di associazione dovrebbe essere comunque incluso un inibitore del sistema renina angiotensina di cui è stata chiaramente dimostrata la superiore efficacia nel ridurre la progressione della nefropatia diabetica verso una "end

Tabella 1. Indicazioni per l'inizio del trattamento antiipertensivo nel paziente diabetico.

La terapia antiipertensiva di prima linea dovrebbe essere un ACE inibitore in singola somministrazione

Eccezioni sono

- La terapia antiipertensiva di prima linea in soggetti di discendenza Africana-Caraibica dovrebbe includere un ACE inibitore associato a un diuretico tiazidico o un calcio-antagonista
- In una donna in cui esista la possibilità di una gravidanza il farmaco di prima scelta dovrebbe essere un calcio-antagonista
- In caso di intolleranza ad ACE inibitori (esclusa insufficienza renale o iperkaliemia) sostituire l'ACE inibitore con inibitore recettore per angiotensina II
- Se la terapia non consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati aggiungere al farmaco di prima scelta aggiungere un diuretico tiazidico o un calcio-antagonista. Aggiungere il terzo farmaco in caso di insuccesso della duplice terapia
- Se la triplice terapia non consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati un alfa-bloccante, un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio, Quest'ultimo deve essere usato con cautela se il paziente è in trattamento con ACE inibitori o inibitore recettore per angiotensina II.
- Monitorizzare il comportamento della pressione arteriosa in pazienti che hanno raggiunto il target terapeutico e controllare i possibili eventi avversi di valori pressori inappropriatamente bassi.

stage renal disease” così come una minore incidenza di scompenso cardiaco.

A fronte dei favorevoli risultati dimostrati con l'impiego della terapia farmacologica, deve essere sottolineato tuttavia il fatto che a tutt'ora in oltre il 50% dei pazienti diabetici ipertesi non viene adottato alcun provvedimento terapeutico e che nei soggetti trattati solo nel 30% viene raggiunto il target previsto (PA <130/80 mmHg).

Effetti metabolici dei farmaci antiipertensivi

Nella scelta della terapia farmacologica non deve essere trascurata la possibile potenzialità “diabetogena” delle diverse molecole⁽¹²⁾. È stato riportato in letteratura che il rischio relativo associato all'insorgenza di diabete di nuova diagnosi in pazienti ipertesi confrontato con i diuretici tiazidici come farmaco di riferimento (OR=1) è 0.62 (0.51-0.77) per gli ARBs, 0.67 (0.57-0.79) per gli ACE inibitori, 0.75 (0.63-0.89) per il placebo, 0.79 (0.67-0.92) per i calcio antagonisti e 0.93 (0.78-1.11) per i β -bloccanti. L'impiego di diuretici e di β -bloccanti, specie in associazione, si associa sfavorevoli e ad un aumento del rischio di sviluppare diabete in soggetti predisposti. Le linee guida dell'ESC suggeriscono di evitare la loro associazione in prevenzione primaria nel paziente diabetico.

Controllo della pressione arteriosa e progressione della nefropatia diabetica

Esiste una stretta correlazione fra prevalenza di ipertensione e progressivo incremento dell'albuminuria. I valori pressori tendono ad aumentare entro pochi anni dopo il rilievo di una modesta albuminuria, quella che veniva in passato definita microalbuminuria, ed aumenta con l'aggravamento della nefropatia. Nella nefropatia diabetica, inclusa la microalbuminuria, deve essere prescritta la massima dose tollerata di ACE inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina per ottenere il massimo grado di nefroprotezione. È comunque necessario monitorizzare gli indici di funzione renale e gli elettroliti sierici in corso di trattamento con inibitori del sistema renina angiotensina, specie dopo un incremento di dosaggio.

Terapia antiaggregante

La malattia aterosclerotica ed in particolare la cardiopatia ischemica hanno elevata prevalenza nella malattia diabetica essendo la principale causa di morte.

Il rischio di infarto miocardico nel diabetico a 7 anni dalla diagnosi è circa il 20% analogo quello di recidiva in popolazione non diabetica già colpita da un infarto miocardico. L'importanza della attivazione piastrinica nella patogenesi degli eventi acuti è ampiamente nota. Una aumentata aggregabilità piastrinica è stata dimostrata nel diabetico e nell'iperteso. Le piastrine dei diabetici in particolare affetti da diabete di tipo II mostrano una aumentata reattività. Fattori che possono contribuire includono le alterazioni metaboliche, la resistenza insulinica, lo stress ossidativo, lo stato flogistico ed una disfunzione endoteliale⁽¹³⁾.

Inoltre un eccessivo aumento della aggregabilità piastrinica durante esercizio fisico intenso è stata dimostrata nel paziente iperteso non trattato rispetto ai soggetti di controllo. Il trattamento con valsartan, un inibitore del recettore per l'angiotensina, con adeguato controllo della pressione arteriosa riduce significativamente l'attivazione piastrinica indotta dall'esercizio⁽¹⁴⁾. Oltre alla facilitazione di eventi trombotici recenti studi sperimentali hanno inoltre dimostrato che un'attivazione piastrinica precoce si manifesta nell'ipertensione indotta dall'infusione di angiotensina II nell'animale sperimentale. La produzione di citochine infiammatorie (IL-1 β a TGF- β) risultato dell'interazione fra piastrine e leucociti facilita la comparsa di fibrosi miocardica. L'inibizione dell'attivazione piastrinica mediante la somministrazione di clopidogrel è in grado di limitare i fenomeni flogistici e la fibrosi in risposta all'ipertensione indotta dalla angiotensina II⁽¹⁵⁾.

L'inibizione della aggregazione piastrinica in prevenzione primaria, nel trattamento delle sindromi coronariche acute con o senza trattamento di rivascolarizzazione percutanea ed infine in prevenzione secondaria trova ampi riscontri nei risultati di numerosi studi clinici randomizzati.

Prevenzione primaria

Gli effetti clinici dell'aspirina nella profilassi di eventi cardiovascolari in popolazioni ad elevato rischio sono state oggetto di numerosi studi e di meticolose metanalisi⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. L'aspirina è efficace nella prevenzione primaria di infarto miocardico fatale e non fatale nei pazienti diabetici e, in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere somministrata in tutti i pazienti diabetici e elevato rischio vascolare (età >40 anni, storia familiare di malattie cardiovascolari, fumo di sigaretta, dislipidemia, albuminuria o comunque con rischio di eventi superiore al 5% nei 10 anni successivi). La American Diabetic Association (ADA) e la American Heart Association (AHA) raccomandano basse dosi di aspirina (75-162 mg/day) in prevenzione primaria nei pazienti ad alto rischio. Il recente Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial è stato il primo studio prospettico che ha valutato l'uso di aspirina (81 or 100 mg) in prevenzione primaria di eventi ischemici in paziente con diabete di tipo II. L'effetto protettivo dell'aspirina è stato dimostrato solo nella popolazione più anziana, oltre i 65 anni ($P = .047$ per pazienti >65 anni⁽¹⁸⁾). Dati derivanti da studi osservazionali suggeriscono che il clopidogrel possa avere un'efficacia superiore all'aspirina nei pazienti diabetici.

Prevenzione secondaria

I soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari sono ad elevato rischio di recidive e in assenza di controindicazioni dovrebbero essere trattati con aspirina. Lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin at Risk of Ischemic Events) ha mostrato una superiorità del clopidogrel (75 mg al di) sull'aspirina (325 mg al di) nel ridurre il rischio di infarto miocardico, stroke o

morte cardiovascolare con effetti più marcati nei pazienti diabetici⁽¹⁹⁾.

Nelle sindromi coronariche acute senza soprassollimento del tratto ST trattati mediante angioplastica con impianto di stent medicati o metallici una duplice antiaggregazione è necessaria per un periodo non inferiore ai 12 mesi per gli stent medicati e di 3 mesi per quelli non medicati. Il rischio di trombosi intrastent è più elevato nei soggetti diabetici, I nuovi inibitori del recettore P2Y₁ prasugrel e ticagrelor hanno dimostrato, in particolare quest'ultimo, una superiorità rispetto al clopidogrel nei pazienti diabetici. Un fenomeno di upregulation della via del recettore P2Y₁ nelle piastrine dei pazienti diabetici come conseguenza della resistenza insulinica può essere in parte responsabile del fenomeno di "resistenza al clopidogrel"⁽²⁰⁾.

Effetti della sospensione della terapia antiaggregante

Un recente studio condotto su pazienti seguiti da medici di medicina generale nel regno unito ha esaminato gli effetti della sospensione della terapia con aspirina in prevenzione secondaria (alla dose di 75-300 mg/day). Sono stati arruolati 39 513 pazienti seguiti per più di 3 anni. La sospensione del trattamento si associava ad un aumento statisticamente significativo di infarto miocardico non fatale (OR 1.63, 95% CI 1.23 to 2.14) e di end point combinato di morte per coronaropatia e infarto miocardico non fatale (OR 1.43, CI 1.12 to 1.84).

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 55:3556-3565, 2006.
3. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 23;7:169-83. doi: 10.2147/DMSO.S61438. eCollection 2014.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Journal of Hypertension* 31:1281-1357, 2013.
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; *Eur Heart J* 34(39):3035-87, 2013.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 28:2375-241, 2007.
7. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 3:162-172, 2007.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-713, 1998.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 13;350(9080):757-64, Sep 1997.
10. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 1;95(1):29-35, Jan 2005.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
12. Rizo CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 6:517-30, 2014.
13. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 23:89-94, 2009.
14. Platelet activation in essential hypertension during exercise: pre- and post-treatment changes with an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 27(4):571-8, Apr 2014.
15. Inhibition of platelet activation by clopidogrel prevents Hypertension-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 27:521-530, 2013.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 324:71-86, 2002.
17. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*; 339: article b4531, 2009.
18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose Aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 300: 2134-2141, 2008.
19. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *The Lancet* 348:1329-1339, 1996.
20. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26:417-422, 2006.

Effetti della sospensione degli ipoglicemizzanti orali



A. De Micheli
alberto_demicheli@tin.it

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

Parole chiave: Aderenza, Adesione, Persistenza, Costi, Diabete tipo 2
Keywords: Adherence, Compliance, Costs, Persistence, Type 2 diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2015;18:36-40

Riassunto

L'aderenza globale alla terapia antidiabetica orale è comunemente bassa: circa il 50-80% dei pazienti hanno una adesione completa alla terapia ed ai dosaggi; oltre il 30% dei pazienti non assume più terapia dopo la prima prescrizione e la persistenza nella terapia non raggiunge il 20-40% dopo 6 anni. Le cause di questo fenomeno sono molteplici: credenze, atteggiamenti, problemi psicologici, depressione, scarsa educazione terapeutica, scadente relazione medico-paziente, scarsa responsabilizzazione e controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment), decadimento cognitivo, costi, numero di dosi ed effetti collaterali dei farmaci, complessità della terapia globale. È stata dimostrata una correlazione inversa fra aderenza alla terapia e compenso metabolico. La scarsa aderenza alla terapia aumenta i ricoveri ospedalieri per cause inerenti il diabete da 1.3 a 3 volte e la mortalità per gli stessi motivi da 1.3 a 10 volte. Infine l'aderenza alla terapia è inversamente proporzionale ai costi totali del diabete ed ai costi dei ricoveri; si stimano \$ 1.14 di risparmio per ogni \$1 speso in farmaci antidiabetici. L'aderenza alla terapia antidiabetica è indispensabile sia in una prospettiva clinica che in una prospettiva generale della ottimizzazione della cura del diabete e dei costi.

Summary

The overall adherence to oral antidiabetic treatment is commonly low: approximately 50-80% of patients have a complete compliance to drugs and dosages; over 30% of patients do not take more antidiabetic drugs after the first prescription and persistence in the therapy does not reach 20-40% after 6 years. The causes of this phenomenon are manifold: patient belief and attitudes, psychological problems, depression, poor therapeutic education, poor doctor-patient relationship, lack of empowerment, cognitive impairment, costs, number of doses and medication side effects, global therapy complexity. It has been shown an inverse correlation between adherence and metabolic control. Poor adherence to therapy increases hospital admissions for diabetes related causes from 1.3 to 3 times and mortality for the same reasons from 1.3 to 10 times. Finally, adherence to therapy is inversely proportional to the total costs of diabetes and the costs of hospitalizations. Adherence to antidiabetic therapy is essential both in the clinical perspective and in the general perspective of the optimization of diabetes care and costs.

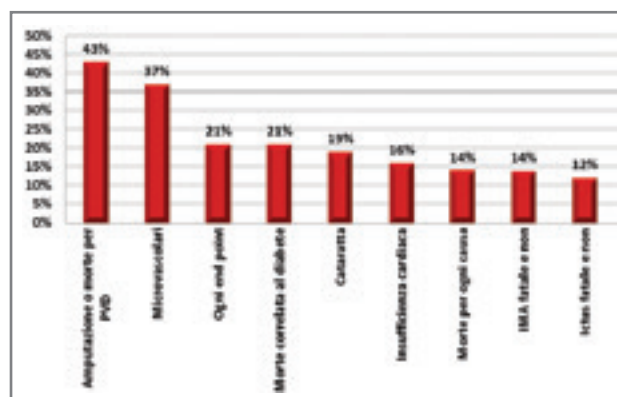


Figura 1. Aumento percentuale delle complicanze del diabete per ogni aumento 1% di Hb A_{1c} (da Stratton IM et al., UKPDS 35¹).

La sospensione degli ipoglicemizzanti orali può avere conseguenze acute sintomatiche, talora tuttavia trascurate dal paziente, e, se prolungata nel tempo, conseguenze croniche gravi sulla insorgenza o il peggioramento delle complicanze del diabete.

La prima conseguenza della sospensione della terapia antidiabetica è certamente l'aumento della Hb A_{1c} e, conseguentemente, almeno in linea teorica, un aumento delle complicanze nel tempo. L'analisi epidemiologica dell'UKPDS ha infatti dimostrato con chiarezza che esiste una relazione diretta fra Hb A_{1c} e complicanze del diabete, con variazioni specifiche per le singole complicanze (Figura 1)⁽¹⁾.

Di seguito verranno riassunti i dati epidemiologici sulla aderenza alla terapia antidiabetica, i fattori che la favoriscono o limitano, i suoi effetti sul compenso glicemico e sulle complicanze nel breve e lungo termine, i costi indotti.

Epidemiologia della aderenza alla terapia ipoglicemizzante

Il rispetto di una prescrizione terapeutica può essere studiato e definito in modi diversi. La adesione è il numero totale di giorni di terapia assunta (misurata sul numero di compresse prescritte al paziente) rispetto ai

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

giorni di osservazione; l'indice di adesione è il rapporto fra giorni di assunzione della terapia e giorni di follow up. La persistenza è invece il numero di giorni di terapia continuativa segnalati durante il periodo di osservazione; l'indice di persistenza si calcola come rapporto fra il numero di giorni di persistenza ed il numero di giorni di follow-up. L'aderenza è infine un concetto riassuntivo dell'adesione e della persistenza⁽²⁾.

Analisi retrospettive hanno dimostrato che l'aderenza alla terapia con ipoglicemizzanti orali varia dal 36% al 93% in pazienti rimasti in trattamento per 6-24 mesi. Il monitoraggio prospettico elettronico ha invece documentato che i pazienti hanno assunto il 67-85% delle dosi di ipoglicemizzanti orali come prescritto. Solo il 61-79% dei pazienti ha migliorato la sua aderenza nel tempo. Pazienti giovani hanno assunto un terzo delle dosi di insulina prescritte, mentre l'aderenza tra i pazienti più anziani con diabete di tipo 2 è stata del 62-64%⁽³⁾.

Secondo un altro studio retrospettivo eseguito sul ritiro in farmacia delle prescrizioni e comprendente 23400 pazienti che avevano iniziato una terapia antidiabetica, la persistenza per la terapia con sulfonilurea o metformina in monoterapia era del 65% maggiore rispetto alla politerapia durante un anno di osservazione. L'adesione alla sulfonilurea o metformina in monoterapia era maggiore del 45% rispetto alla politerapia, per la quale la persistenza a 2 anni era molto bassa, minore del 10%⁽²⁾.

È anche interessante notare come, secondo uno studio italiano⁽⁴⁾, circa il 37% dei pazienti a cui vengono prescritti ipoglicemizzanti orali riceveva soltanto la prima prescrizione e non prescrizioni ripetute, analogamente a quanto avviene per le statine e gli antiipertensivi.

Per altro uno studio indica una migliore aderenza alla terapia antidiabetica che a quella antilipidica: dopo due anni il 78% dei pazienti prosegue la terapia con ipoglicemizzanti orali vs. il 70% dei pazienti cui sono state prescritte statine. Anche il tempo mediano alla interruzione di statine è significativamente più breve rispetto alla terapia ipoglicemizzante orale (284 vs 495 giorni, $P < .001$). Esiste globalmente un maggiore rischio di interrompere la terapia con le statine che con gli ipoglicemizzanti orali [HR aggiustato: 1,47 (95% intervallo di confidenza 1,45-1,48)]⁽⁵⁾.

I fattori dell'aderenza alla terapia

I predittori della scarsa aderenza alla terapia farmacologica sono molteplici: problemi psicologici, in particolare la depressione, il deterioramento cognitivo, l'assunzione di farmaci per una malattia asintomatica, la mancata comprensione della malattia da parte del paziente, lo scadente rapporto fra medico e paziente, la mancanza di fiducia del paziente nel beneficio del trattamento, inadeguati follow-up o pianificazione della sospensione, gli effetti collaterali, gli appuntamenti mancati, la complessità del trattamento, il costo dei farmaci, il rimborso solo parziale di quest'ultimo, la presenza di ostacoli diversi alle cure o all'assunzione di farmaci⁽⁶⁾.

Per i farmaci antidiabetici specificamente le maggiori difficoltà per una assunzione corretta dei farmaci sono:

la difficoltà nell'assumere il farmaco (27.1% dei casi) in particolare ricordare le dosi (24.6%), leggere le etichette delle prescrizioni (5.1%), gli effetti collaterali (5.1%), le ricorrenti ipoglicemie (4.2%), altre difficoltà aspecifiche (4.2%). La dimenticanza di ordinare la nuova prescrizione è anche un fattore importante di mancata aderenza (26.3%), così come la dimenticanza di ritirarla (7.6%) o il fatto di doversi procurare farmaci diversi in date diverse (4.2%). Altre cause di mancata aderenza sono la mancanza di denaro per acquistare i farmaci (2.5%), la difficoltà di accesso agli ambulatori ed alle cure in generale (4.2%), l'opposizione personale ad assumere farmaci (3.4%)⁽⁷⁾ (Tabella 1). Anche il sostegno o meno da parte dell'assistenza pubblica alla spesa del farmaco può costituire un motivo di aderenza o meno alla terapia con gli antidiabetici orali più costosi⁽⁸⁾.

Tabella 1. Ostacoli all'aderenza alla terapia antidiabetica orale (modificata da Odegard PS et al').

Ostacolo	Percentuale
Difficoltà nell'assunzione del farmaco	27.1%
Ricordare le dosi	24.6%
Leggere le etichette delle prescrizioni	5.1%
Effetti collaterali	5.1%
Ipglicemie ricorrenti	4.2%
Altre difficoltà non specifiche	4.2%
Mancata nuova richiesta di prescrizione	26.3%
Mancato ritiro della nuova prescrizione	7.6%
Richiesta di altri farmaci in altre date	4.2%
Difficoltà economiche	2.5%
Difficoltà di accesso agli ambulatori e alle cure	4.2%
Opposizione personale ai farmaci	3.4%

Preconcetti ed atteggiamenti mentali sono anche spesso ostacoli ad una corretta assunzione dei farmaci antidiabetici, ad esempio il credere di aver il diabete solo quando la glicemia è alta e/o pensare che non occorra prendere farmaci se la glicemia è normale, la preoccupazione per gli effetti collaterali dei farmaci, la mancanza di sicurezza nella propria capacità di controllare il diabete e la sensazione che assumere i farmaci sia sgradevole e pesante. Riguardo agli atteggiamenti mentali nei confronti dei farmaci, sono non aderenti alla terapia il 78% degli scettici, il 36% degli ambivalenti, il 25% degli indifferenti e il 17% degli accettanti⁽⁹⁾.

Anche la depressione è spesso di ostacolo alla aderenza alla terapia⁽¹⁰⁾.

I fattori che favoriscono una buona aderenza alla terapia sono invece l'elevato supporto sociale e la sensazione di coinvolgimento nella cura⁽¹¹⁾, la buona comunicazione fra medico e paziente⁽¹²⁾, il livello di conoscenza del diabete del paziente⁽¹³⁾, la responsabilizzazione ed il controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment)⁽¹⁴⁾.

Anche le caratteristiche dei farmaci, quali il numero di dosi nella giornata, gli effetti collaterali, la associazione o meno di più principi attivi nella stessa pillola, influenzano l'aderenza alla terapia. La somministrazione una sola volta al giorno favorisce la aderenza alla terapia: secondo uno studio l'adesione è 79% per farmaci assunti una volta al dì vs. 66% per due volte al dì e 38% per tre volte al dì⁽¹⁵⁾. Anche se i risultati delle metanalisi non sono conclusivi per l'eterogeneità degli studi⁽¹⁶⁾, studi osservazionali suggeriscono che vi sia una maggiore aderenza alla terapia per i farmaci antidiabetici in associazione⁽¹⁷⁾. Le caratteristiche specifiche dei farmaci ed i loro effetti collaterali possono influenzare la resistenza nel tempo di una terapia farmacologica antidiabetica^(18, 19).

È interessante notare come l'aderenza alla terapia ed il conseguente controllo glicemico siano migliori in persone di età più avanzata rispetto ai giovani⁽²⁰⁾.

Va infine ricordato che la mancata aderenza alla terapia determina una interazione negativa con il medico che cura il paziente, divenendo una causa di inerzia terapeutica⁽²¹⁾.

Le conseguenze della mancata aderenza alla terapia

Compenso glicemico

Numerosi dati correlano l'aderenza alla terapia con il compenso glicemico. Esiste una correlazione inversa fra il grado di aderenza alla terapia ed i valori di Hb A_{1c}. Secondo uno studio ogni incremento del 10% nell'aderenza alla terapia antidiabetica orale determina una riduzione di 0.1% della Hb A_{1c} ed i pazienti aderenti hanno maggiore probabilità di ottenere un buon compenso glicemico⁽²²⁾.

L'effetto dell'aderenza sulla Hb A_{1c} è indipendente dal compenso glicemico all'inizio della osservazione e dalle caratteristiche demografiche o psicologiche dei pazienti^(23, 24), dal tipo di farmaci somministrati e dalla monoterapia o terapia di associazione⁽²⁵⁾. Esistono infine differenze di genere fra aderenza alla terapia e compenso metabolico: la mancata aderenza alla terapia sembra avere conseguenze peggiori sul compenso glicemico nei maschi⁽²⁶⁾.

Complicanze e ricoveri ospedalieri

Uno studio retrospettivo osservazionale ha osservato una correlazione inversa fra adesione alla terapia antidiabetica ed antiipertensiva in soggetti diabetici e complicanze micro- e macrovascolari: l'aumento della aderenza alla terapia dal 50% al 80% comporta una riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari del 29.5%⁽²⁷⁾.

Uno studio sui database amministrativi ha dimostrato che i diabetici che non raggiungono una adesione del 80% alla terapia antidiabetica hanno un rischio più che doppio di ricovero ospedaliero per diabete o patologie cardiovascolari [OR 2.53 (1.38-4.64)]⁽²⁸⁾. Analogamente

un studio italiano ha osservato un aumentato numero di comorbidità, co- trattamenti e ricoveri per diabete e patologia cardiovascolare nei diabetici che avevano sospeso l'assunzione della terapia dopo la prima prescrizione⁽⁴⁾.

Mortalità

Ancora più rilevanti sono i dati sulla relazione fra aderenza alla terapia antidiabetica e mortalità. In uno studio retrospettivo di coorte su 11532 pazienti, i non aderenti alla terapia antidiabetica, antidislipidemica ed antiipertensiva avevano un aumento del 81% della mortalità per ogni causa (OR 1.81; 95% IC 1.46-2.23; P.001)⁽²⁹⁾.

Uno studio di coorte longitudinale su 629563 veterani con diabete tipo 2 ha dimostrato un rischio di morte maggiore di 10 volte fra il primo e l'ultimo quintile di possesso medio di farmaci antidiabetici, nei veterani di ogni razza⁽³⁰⁾.

Ancora, un incremento di mortalità ad un anno del 30% è stato dimostrato in pazienti anziani che avevano sospeso la terapia antidiabetica dopo un infarto del miocardio (HR 1.29; 95% IC 1.15 -1.45)⁽³¹⁾.

Costi

I dati esposti precedentemente sulla relazione fra compenso metabolico, complicanze, ricoveri ospedalieri e aderenza alla terapia, suggeriscono ampiamente la rilevanza economica di quest'ultima⁽³²⁾.

È noto che il costo globale annuale di un diabetico ben compensato è inferiore a quello di un diabetico con valori elevati di Hb A_{1c}⁽³³⁾. In particolare, secondo i dati di Menzin⁽³⁴⁾, i costi per ricoveri legati al diabete, durante i 5 anni dello studio, variano da \$ 2792 per soggetti con Hb A_{1c} < 7% a \$ 6759 per soggetti con Hb A_{1c} > 10%.

Nello studio di Hansen⁽³⁵⁾, che ha raffrontato i costi fra aderenza e non aderenza a diversi farmaci antidiabetici, la aderenza media era fra 61.3% e 73.8% durante 2 anni di follow up. Dopo aggiustamento i costi globali per la salute erano \$ 12,412 annuali per i pazienti aderenti e \$ 13,258 per i non aderenti (differenza \$ 846 [95% IC, \$ 747 - \$ 945]). I costi correlati al diabete erano \$ 2230 all'anno per gli aderenti vs. \$ 2284 per i non aderenti (differenza, \$ 55 [95% IC, \$ 33 - \$ 77]). Riguardo ai singoli farmaci i costi globali erano \$ 336 più alti (95% IC, \$ 216 - \$ 456) per gli utilizzatori non aderenti di metformina, \$ 1140 più alti (95% IC, \$ 793- \$ 1486) per quelli di pioglitazone e \$ 1509 più alti (95% CI, \$ 1339 - \$ 1679) per quelli di sulfoniluree.

Lo studio di Encinosa⁽³⁶⁾, che analizza dati assicurativi, indica che un aumento dell'aderenza al farmaco dal 50 al 100% comporta un tasso di ospedalizzazione ridotto da 15% a 11.5% (-23.3%; p=0.02), un tasso di accessi al pronto soccorso ridotto dal 17.3% al 9.3% (-46.2%; p=.04), un aumento della spesa per farmaco di \$ 776 per paziente con un risparmio sulle ospedalizzazioni di \$ 886 per paziente e quindi un risparmio netto di \$ 110 (p=.02). Quindi una buona aderenza determina un risparmio di \$ 1.14 per ogni dollaro speso in farmaci. In considerazione del tipo di dati sia la

aderenza che l'ospedalizzazione possono correlare con una non osservabile gravità del paziente che determina aumento dei ricoveri.

Le revisioni sul tema risentono molto della eterogeneità metodologica degli studi originali. La revisione di Breitscheidel⁽³⁷⁾ ha esaminato 12 studi, tutti nordamericani. I costi medi annui per il diabete variavano da \$ 4570 a \$ 17338; l'adesione alla terapia era inversamente associata ai costi totali in 7 studi, ai costi di ricovero ospedaliero in 4 studi; uno studio non indicava differenze. La revisione di Carl Asche⁽³⁸⁾ comprende 37 studi con metodologie ed outcomes diversi. In 13/ 23 studi (57%) l'aderenza alla terapia è associata al buon controllo glicemico, si osserva in generale una correlazione inversa fra aderenza e uso dei servizi sanitari, non si osserva una associazione consistente fra aderenza e costi, vi sono dati scarsi su aderenza e qualità di vita.

Esistono strategie per migliorare l'aderenza alla terapia?

Sulla base di quanto precedentemente presentato il primo punto è certamente la coscienza e l'identificazione della scarsa aderenza alla terapia e dei suoi "marcatori": appuntamenti mancati, mancanza di risposta ai farmaci, mancata richiesta di prescrizione. Vanno inoltre identificate le barriere alla aderenza, senza entrare in conflitto con il paziente, e valorizzati l'utilità della terapia, l'effetto positivo della aderenza, il controllo del paziente sulla malattia. Vanno ricercati e sollecitati i sentimenti del paziente circa la sua capacità di seguire il regime, e, se necessario, progettati e attuati supporti per favorire l'aderenza. Occorre semplificare il regime più possibile, fornire istruzioni semplici e chiare, incoraggiare l'uso di un sistema personale per la verifica dell'assunzione dei farmaci, ascoltare il paziente e personalizzare il regime secondo i suoi desideri, cercare ed ottenere l'aiuto da parte di familiari, amici ed anche servizi per la comunità quando necessari. È utile inoltre dare rinforzi al comportamento desiderabile ed ai risultati ottenuti. Infine è molto utile considerare l'utilizzo di farmaci che favoriscano l'aderenza: con emivita lunga e poche somministrazioni nella giornata, transdermici, privi di effetti collaterali sgraditi o temuti dal paziente⁽⁶⁾.

Ad esempio uno studio randomizzato controllato su pazienti diabetici depressi ha dimostrato che un semplice intervento integrato sul diabete e la depressione ha determinato nel breve tempo di tre mesi un franco miglioramento dell'aderenza e l'ottimizzazione del compenso in un elevato numero di pazienti (HbA1c <7% nel 60.9% del gruppo di intervento vs. 35.7% nei controlli; P <.001)⁽³⁹⁾.

Conclusioni

L'aderenza globale alla terapia è comunemente bassa: circa il 50-80% dei pazienti hanno una adesione completa alla terapia ed ai dosaggi ed i dati sulla per-

sistenza sono anche peggiori: oltre il 30% dei pazienti non assume più terapia dopo la prima prescrizione e la persistenza nella terapia è bassa e raggiunge il 20-40% dopo 6 anni. Le cause sono molteplici: credenze, atteggiamenti, problemi psicologici, depressione, scarsa educazione terapeutica, scadente relazione medico-paziente, scarsa responsabilizzazione e controllo globale del paziente sulla malattia (empowerment), decadimento cognitivo, costi, numero di dosi ed effetti collaterali dei farmaci, complessità della terapia globale. Esiste una correlazione inversa fra aderenza alla terapia e compenso metabolico, inoltre la scarsa aderenza aumenta i ricoveri ospedalieri (da 1.3 a 3 volte) e la mortalità nei diabetici (da 1.3 a 10 volte). Infine l'aderenza alla terapia è inversamente proporzionale ai corsi totali del diabete ed ai costi dei ricoveri; si stimano \$ 1.14 di risparmio per ogni \$1 speso in farmaci antidiabetici dovuto a migliore aderenza.

Verificare e promuovere con interventi mirati l'aderenza alla terapia antidiabetica è indispensabile sia in una prospettiva clinica che nella prospettiva generale della ottimizzazione della cura del diabete e del contenimento dei costi, con obiettivi di efficacia, efficienza ed appropriatezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 12:321:405-12, 2000.
2. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy: evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *J Int Med Res* 30:71-9, 2002.
3. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 27:1218-24, 2004.
4. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancina G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. *Am J Hypertens*. 25: 549-55, 2012.
5. Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Radican L, Seck T. Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy. *Am J Manag Care* 17:746-52, 2011.
6. Osterberg L and Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 353:487-97, 2005.
7. Odegard PS, Carpinito G, Christensen DB. Medication adherence program: adherence challenges and interventions in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 53:267-72, 2013.
8. Sacks NC, Burgess JF Jr, Cabral HJ, Pizer SD, McDonnell ME. Cost sharing and decreased branded oral anti-diabetic medication adherence among elderly Part D Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med*. 28:876-85, 2013.
9. Mann DM, Ponienan D, Leventhal H, Halm EA. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *J Behav Med*. 32:278-84, 2009.
10. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, Douglas SM, Makela E, Elswick BL, et al. Impact of depression on utilization patterns of oral hypoglycemic agents in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis. *Clin Ther*. 28:306-18, 2006.

11. Schoenthaler AM, Schwartz BS, Wood C, Stewart WF. Patient and physician factors associated with adherence to diabetes medications. *Diabetes Educ.* 38:397-408, 2012.
12. Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM, Lyles CR, Heisler M, Moffet HH et al. Communication and medication refill adherence: the Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med* 173:210-8, 2013.
13. Al-Qazaz HKh, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm* 33:1028-35, 2011.
14. Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Walker RJ, Smalls BL, Davis KS, Egede LE. Diabetes empowerment, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 14:630-4, 2012.
15. Paes AH1, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 20:1512-7, 1997.
16. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 28:969-77, 2012.
17. Gaddi AV, Benedetto D, Capello F, Di Pietro C, Cinconze E, Rossi E et al. Oral antidiabetic therapy in a large Italian sample: drug supply and compliance for different therapeutic regimens. *Public Health* 128:70-76, 2014.
18. Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 24:1411-5, 2001.
19. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 15:55-61, 2013.
20. Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, Hoshen MB, Singer SR, et al. Defining the Role of Medication Adherence in Poor Glycemic Control among a General Adult Population with Diabetes. *PLoS ONE* 2014; 9: e108145. doi:10.1371/journal.pone.0108145
21. Voorham J1, Haaijer-Ruskamp FM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, Denig P; Groningen Initiative to Analyze Type 2 Diabetes Treatment Group. Medication adherence affects treatment modifications in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 33:121-34, 2011.
22. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 14:71-5, 2008.
23. Aikens JE, Piette JD. Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 30:338-44, 2013.
24. Cohen HW, Shmukler C, Ullman R, Rivera CM, Walker EA. Measurements of medication adherence in diabetic patients with poorly controlled HbA1c. *Diabet Med* 27:210-6, 2010.
25. Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. *J Manag Care Pharm* 12:466-71, 2006.
26. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 97:377-84, 2012.
27. An J, Nichol MB. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. *Med Care* 51:879-87, 2013.
28. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication non-adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2149-53, 2004.
29. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 25:166: 1836-41, 2006.
30. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, Hunt KJ, Echols C, Gilbert GE et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med* 28:208-15, 2013.
31. Lipska KJ, Wang Y, Kosiborod M, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM et al. Discontinuation of antihyperglycemic therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in older patients with diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:236-42, 2010.
32. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 18 (3):S43-8, 2012.
33. Oglesby AK, Secnik K, Barron J, Al-Zakwani I, Lage MJ. The association between diabetes related medical costs and glycemic control: a retrospective analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 4:1, 2006.
34. Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M et al. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm* 16:264-75, 2010.
35. Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther* 32:1308-19, 2010.
36. Encinosa WE, Bernard D, Dor A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. *Adv Health Econ Health Serv Res* 22:151-73, 2010.
37. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ* 13:8-15, 2010.
38. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 33:74-109, 2011.
39. Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, Cappola AR. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 10:15-22, 2012.

Il valore del diabetologo e del team in un moderno chronic care model: la diabetes intelligence



N. Musacchio, R. Assaloni, A. Cimino, A. Giancaterini, M.F. Mulas, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, C. Ponziani, M. Ragonese, C. Suraci, R. Zilich
nicoletta.musacchio@gmail.com

Su mandato e con la collaborazione del CDN AMD Ottobre 2014

Parole chiave: Diabetes intelligence, Business intelligence, Chronic care model, Diabete, Team work
Keywords: Diabetes intelligence, Business intelligence, Chronic care model, Diabetes, Team work

Il Giornale di AMD, 2015;18:41-43

Riassunto

AMD ritiene indispensabile attivare un processo per valorizzare, all'interno di un moderno Chronic Care Model, il ruolo della diabetologia attraverso la promozione del valore del diabetologo e del team nella "care" e nel "cure" del paziente.

Per valorizzare il ruolo di AMD e quello di ogni singolo operatore si è scelto di creare un'infrastruttura culturale e tecnologica di "Diabetes Intelligence" che vede come riferimento le teorie e gli strumenti della Business intelligence. Il metodo prevede la creazione di una banca dati di attività ed un'analisi dei dati che permette una categorizzazione delle competenze e l'attribuzione del relativo peso di ogni singola attività. Questa modalità permette la creazione di una rappresentazione della dimensione specifica, quindi il valore decisionale "pesato" del professionista.

Obiettivo finale è la creazione di un repository di "Curriculum Comprovato" (descrizione delle competenze specifiche correlate con gli outcomes di riferimento) e quello di costruire un repository di "Mappa Decisionale Professionale".

La volontà è quella di creare strumenti validati e riconosciuti per "studiare, monitorare" lo sviluppo della nostra professione. Creare "bussole" del nostro comportamento e ricostruire una specifica e moderna identità professionale.

Crediamo, inoltre, che il progetto acquisirebbe maggiore valore e maggiore credibilità qualora riuscissimo a coinvolgere fin dall'inizio anche altre figure (infermieri, direttori, professionisti del settore e pazienti) perché l'approccio alla cronicità nasce come una nuova Medicina che riconosce nella integrazione e nella multidisciplinarietà il reale strumento per tendere alla Continuità assistenziale ed alla Sostenibilità.

Summary

AMD believes in the importance of the activation of a valorisation process of the diet role in diabetology, in the context of modern Chronic Care Model, through the promotion of the role of the diabetologist and its team in the patient caring process.

In order to the role played by AMD and by every single operator, a cultural and technological structure of "Diabetes intelligence" has been created, based on the theories and on the tools of business intelligence.

The method provides the creation of an activities database and of a data analysis system, which allow a competencies categorization and a relative attribution of importance to every single activity. This process allows the representation of a specific dimension, hence the weighted decisional value of each professional.

The purpose is to create a repository provable CVs, with a description of the specific skills of the professional, related to the referred outcomes, and a repository of "professional decisional maps".

The final goal is, then, to create valid and shared tools for evaluating and monitoring the profession development: an indicator of our behavior and reconstructing a modern, specific professional identity.

Besides, we believe that this project would gain further value and credibility if we could involve, from its very beginning, other important subjects of this fields, such as nurses, executives, professionals and patients. That's because the approach to chronicity is born as a new Medical Science, recognizing integration and multidisciplinarity as the fundamental tools to achieve a model of continuous and sustainable assistance.

Razionale

I Chronic Care Models (CCM), attualmente rappresentano gli unici modelli attraverso i quali si può realizzare una "cura personalizzata ed efficace" attraverso programmi di trattamento centrati sulla partecipazione attiva della persona, integrati con le altre professionalità coinvolte nell'assistenza, e capaci di ridurre l'impatto economico della malattia. La diabetologia moderna riconosce la sostenibilità di questi modelli in misura proporzionale alla disponibilità di un team diabetologico competente che associ la valenza professionale specialistica con quelle educativa, relazionale, gestionale, organizzativa e comunicativa. Attraverso la corretta fenotipizzazione multidimensionale della persona con diabete è poi possibile declinare i percorsi di cura con cui "l'unità diabetologica" risponderà ai bisogni del pa-

Basato su una relazione tenuta in occasione del VII Convegno Nazionale della Fondazione AMD, svoltosi a Baveno dal 23 al 25 ottobre 2014.

ziente. Non può esserci piena appropriatezza senza una corretta fenotipizzazione della persona.

Infatti tutti i malati con patologia cronica, particolarmente i diabetici, sperimentano bisogni legati non solo al danno organico (necessità di una corretta impostazione terapeutica aggressiva e quanto più possibile precoce), ma anche al convivere quotidiano con la malattia: questa situazione, spesso conflittuale, determina quasi nel 50% delle persone con diabete la mancata aderenza al trattamento. Tutto ciò rende il diabete una patologia con gestione ad Alta Complessità. Complessità della cura non è solo sinonimo di "complicato", termine che invece è legato al danno d'organo, ma è rappresentata dalla necessità di identificare un processo di cura quanto più personalizzato, condiviso e partecipato con il paziente. In quest'ottica il Sistema Sanitario deve essere in grado di rispondere sia a bisogni specifici della malattia (terapia, esami periodici, integrazione tra diverse figure sanitarie, set assistenziale appropriato ed individualizzato in relazione alla severità, ...), sia a bisogni espressi dalla persona (educazione all'autogestione, corretto stile di vita con programmi personalizzati di alimentazione e di attività fisica, accessibilità ai servizi, personalizzazione degli schemi di terapia, continuità delle cure, tutto strutturato in rispetto della individuale qualità della vita, ...).

È per questo che i migliori modelli di approccio al diabete si riferiscono al Chronic Care Model e tengono conto della complessità del malato identificando come strumenti di elezione:

1. Appropriata terapeutica
2. Team specialistico
3. Rete integrata di assistenza
4. Attivazione della persona attraverso percorsi di Educazione Terapeutica Strutturata
5. Autonomizzazione della persona attraverso specifici processi di empowerment.

Questo si traduce nella necessità che gli operatori siano adeguatamente formati in diversi ambiti. Rimane punto inderogabile e deve essere di alta qualità tutto l'ambito biomedico che risulta essere molto articolato ed altamente specialistico (terapie farmacologiche complesse ed innovative, tecnologie in espansione e molto specifiche; per es. monitoraggio continuo della glicemia, microinfusori), ma è necessario che i diversi operatori garantiscano capacità relativamente a:

- team building
- tecniche andragogiche e relazionali
- gestione dei processi complessi
- tecniche di educazione e di empowerment.

In questo momento storico di grande evoluzione e cambiamento in Sanità, si ha l'impressione che non ci sia chiarezza sul ruolo, sul peso e sul valore terapeutico e assistenziale che, di fatto, distingue la diabetologia moderna né su come debba essere al meglio organizzata ed utilizzata. Tutto ciò nonostante da anni, la diabetologia in generale ed AMD in particolare, abbiano esplorato ed approfondito tali temi e siano riuscite a garantire una adeguata formazione.

AMD ritiene decisivo farsi carico di riscrivere il profilo della diabetologia assistenziale. Un profilo all'interno del quale vengano identificate e valorizzate anche tutte queste nuove competenze e ritiene indispensabile attivare un processo che abbia i seguenti obiettivi.

Obiettivo generale

Valorizzare, all'interno di un moderno Chronic Care Model, il ruolo della diabetologia attraverso la promozione del valore del diabetologo e del team nella "care" e nel "cure" del paziente.

Obiettivi specifici

1. Identificare con una precisa declinazione il peso specifico delle attività e della specialità per produrre un "Comprovatum Curriculum Vitae" (CCV AMD). Cioè un Curriculum validato dall'esperienza e pesato da un'intera categoria professionale, proprio come si agisce per validare le linee guida dei comportamenti professionali.
2. Creare una banca dati per elaborare informazioni per misurare/valorizzare la performance della diabetologia [integrazione dati della repository di DIA&IN, degli indicatori (Annali) e rendicontazioni economiche (valorizzazione delle prestazioni da Tariffario Nazionale e/o dei PDTA)]⁽¹⁾.
3. Creare una banca dati (mappa decisionale indicatori) per produzione di real guideline^(2,3).

Il Documento verrà redatto per essere presentato alle Istituzioni nazionali, regionali e locali anche per promuovere l'omogeneità di azioni su tutto il territorio nazionale.

Obiettivo finale è la creazione di un repository di "Curriculum Comprovato" (descrizione delle competenze specifiche correlate con gli *outcomes* di riferimento) e quello di costruire un repository di "Mappa Decisionale Professionale"⁽⁴⁾.

La volontà è quella di creare strumenti validati e riconosciuti per "studiare, monitorare" lo sviluppo della nostra professione. Creare "bussole" del nostro comportamento e ricostruire una specifica e moderna identità professionale⁽⁵⁾.

L'approccio alla cronicità, come più volte menzionato, identifica nel *team* lo strumento di elezione "professionale" ed infatti già in questa prima fase prevediamo di partire in modo congiunto con gli Infermieri che rappresentano con noi il *core* del team specialistico. Crediamo, inoltre, che il progetto acquisirebbe un maggiore valore e maggiore credibilità qualora riuscissimo a coinvolgere fin dall'inizio anche altre figure (direttori, professionisti del settore e pazienti) perché l'approccio alla cronicità nasce come una nuova medicina che riconosce nella *integrazione* e nella *multidisciplinarietà* il reale strumento per tendere alla Continuità assistenziale ed alla Sostenibilità.

Metodologia

Per valorizzare il ruolo di AMD e quello di ogni singolo operatore si è scelto di creare un'infrastruttura cul-

turale e tecnologica di “Diabetes Intelligence” che vede come riferimento le teorie e gli strumenti della Business Intelligence^(6,7).

La Business Intelligence, Scuola di Luhn, è il processo e la tecnologia alla base, che permette la trasformazione di dati in informazioni, informazioni in conoscenza e conoscenza in piani che orientano il processo decisionale ai vari livelli dell’organizzazione. Il metodo prevede la creazione di una banca dati di attività ed un’analisi dei dati che permette una categorizzazione delle competenze e l’attribuzione di/del relativo peso di ogni singola attività. Questa modalità permette la creazione di una rappresentazione della dimensione specifica, quindi il valore decisionale “pesato” del professionista⁽⁸⁾.

Strumenti identificati

A) Modello matematico per la valorizzazione delle attività diabetologica e creazione di una “Diabetes Intelligence Map”:

1. Creazione di una lista dei fattori di successo (outcomes/risultati clinici e organizzativi) e di una lista delle attività
2. Prioritizzazione delle attività (*per frequenza e rilevanza*)
3. Pesatura dei fattori di successo
4. Correlazione tra i sistemi con algoritmo informatico
5. Preparazione di uno schema a matrice Scatterplot
6. Creazione di un repository di Diabetes Intelligence.

B) Griglia D.E.P.T.H

Questo è uno strumento per descrivere il percorso decisionale del professionista; permette di stratificare per categorie principali, secondo Snowden, e dare valore ai diversi ambiti di competenze e conoscenze necessarie a prendere le decisioni terapeutiche più appropriate per raggiungere gli outcomes selezionati. Scopo è quello di creare una banca dati con la mappa dinamica del modello decisionale^(9,10).

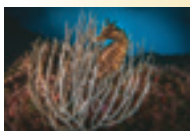
Tappe

1. Validazione del metodo da parte del Consiglio Direttivo Nazionale.

2. Inizio raccolta dati attraverso una Survey AMD e il coinvolgimento dei Gruppi AMD, consulta dei Presidenti.
3. Elaborazione dati e preparazione della prima mappa di DIA&IN (Diabetes intelligence).
4. Workshop di validazione finale e implementazione della repository di DIA&IN e inizio costruzione Griglia DEPTH.
5. Capillarizzazioni: presentazione della mappa di DIA&IN, sperimentazione griglia DEPTH su argomenti di processi decisionali clinici, tecnologici e organizzativi; alimentazione dei repository DIA&IN e DEPTH.

BIBLIOGRAFIA

1. Annali AMD 2012.
2. Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria – Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla malattia diabetica (Piano Nazionale sul Diabete), approvato in Conferenza Stato-Regioni il 6 dicembre 2012.
3. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014.
4. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Boston (MA), Addison-Wesley - Pearson 1977.
5. Shneiderman B, Plaisant C. Treemaps for space-constrained visualization of hierarchies. 1998, last updated November, 2013; retrieved, June 11, 2014.
6. Few S. Information Dashboard Design. The Effective Visual Communication of Data. Sebastopol (CA), O’Reilly Media. 2006. Snowden D. The ASHEN model, an enabler of action. Knowledge Management 3(7):14-17, 2000.
7. Murdoch TB, Detsky AS. The Inevitable Application of Big Data to Health Care. JAMA 309(13):1351-1352, 2013.
8. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. Health Aff (Millwood) 33(7):1123-31, 2014.
9. Big Data and Predictive Analytics Can Transform US Healthcare System, According to NYU Stern Study Published in Health Systems, <http://online.wsj.com> 01/10/2013.
10. Krumholz HM. Big data and new knowledge in medicine: the thinking, training, and tools needed for a learning health system. Health Aff (Millwood) 33(7):1163-70, 2014.



Inibitori del DPP-4: sono tutti uguali? Dalla farmacologia alla pratica clinica



S. Gentile¹, M.C. Rossi²

s.gentile1949@gmail.com, rossi@coresearch.it

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli; ²Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

Parole chiave: Inibitori del DPP-4, Proprietà farmacologiche, Analogie e differenze

Keywords: DPP-4 inhibitors, Pharmacological properties, Similarities and differences



Il Giornale di AMD, 2015;18:44-48

Riassunto

Per la cura del diabete di tipo 2 da qualche anno si dispone di una nuova classe di farmaci, gli inibitori del DPP-4, dotati di buon effetto ipoglicemizzante ed una elevata tollerabilità. Un problema che oggi i clinici si trovano a dover affrontare è la possibilità di scegliere tra cinque diverse molecole appartenenti a questa classe senza essere supportati da molti dati di confronto testa a testa sulla loro efficacia e sicurezza. Diventa quindi difficile nella pratica clinica orientarsi per scegliere l'inibitore del DPP-4 più appropriato in base al profilo del paziente. L'obiettivo di questa review è analizzare i dati disponibili su analogie e differenze tra i composti di questa classe. Il tentativo è quello di compensare la carenza di dati epidemiologici di confronto diretto con una analisi degli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici, per comprendere le peculiarità di azione delle singole molecole. Una conoscenza più approfondita della potenza e della durata dell'effetto inibitorio, della selettività recettoriale, dei meccanismi di assorbimento, distribuzione ed escrezione dei farmaci, oltre alla revisione dei dati clinici disponibili, può rappresentare uno strumento culturale a disposizione del diabetologo per affrontare la complessità delle scelte terapeutiche.

Summary

Recently, a new class of drugs has been introduced for the treatment of type 2 diabetes, i.e. inhibitors of DPP-4. They are effective in reducing blood glucose levels, while keeping a high tolerability. A problem that clinicians today are having to face is the choice among five different molecules in this class without being supported by many data of head-to-head comparison on their efficacy and safety. Therefore, in clinical practice it is difficult to choose the most appropriate DPP-4 inhibitor according to the single patient's profile. The aim of this review is to analyze available data on similarities and differences between the compounds of this class. The attempt is to compensate for the lack of epidemiological data on direct comparisons with an analysis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of each compound; this can help the identification of the peculiarities of each molecule. A better understanding of power and duration of the inhibitory effect, receptor selectivity,

mechanisms of absorption, distribution and excretion of drugs, in addition to the review of the available clinical data, may represent a useful cultural tool to the clinicians who daily deal with the complexity of therapeutic choices.

Introduzione

L'introduzione della classe degli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (inibitori del DPP-4) ha rappresentato una delle principali innovazioni terapeutiche nel campo del trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 degli ultimi anni. Uno degli aspetti più interessanti di questo percorso è che questa classe di farmaci è stata sviluppata "per disegno", sulla base delle conoscenze acquisite a priori sulla fisiologia degli ormoni incretinici e dell'enzima DPP-4; al contrario, il potere ipoglicemizzante di metformina, sulfaniluree e glitazonici è stato scoperto per puro caso e il meccanismo d'azione di questi farmaci non è del tutto compreso. Proprio la progettazione *ad hoc* di molecole con una struttura terziaria in grado di inibire il sito catalitico del DPP-4 senza interferire con altre funzioni è alla base dell'elevata tollerabilità di queste molecole⁽¹⁾.

I dati di letteratura mostrano una riduzione media di emoglobina glicosilata oltre mezzo punto percentuale, con un tasso di ipoglicemie estremamente basso⁽²⁾. Al di là, però, degli effetti "di classe", può essere importante per la pratica clinica conoscere più nel dettaglio le peculiarità dei diversi inibitori del DPP-4 disponibili. Infatti, la classe degli inibitori del DPP-4 comprende ad oggi cinque molecole che differiscono in termini di struttura chimica, potenza e durata d'azione, meccanismi di metabolismo ed eliminazione⁽³⁾. L'obiettivo di questo articolo è offrire una carrellata, quanto più possibile completa ma agile, di analogie e differenze tra i diversi composti, dalla farmacologia alla clinica, alla luce delle più recenti evidenze disponibili. La tabella 1 è studiata per offrire il quadro sinottico delle informazioni riportate.

Tabella 1. Quadro sinottico delle caratteristiche farmacologiche degli inibitori del DPP-4.

		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Chimica	Struttura: derivato di	Beta aminoacido	Cianopirrolidina	Cianopirrolidina	Primidinedione	Xantina
	Peptidomimetico	SI	SI	SI	NO	NO
Farmacocinetica	Emivita (ore)	8-24	1,5-4,5	2-4 (progenitrice); 3-7 (metabolita)	12-21	10-40
	Dose/die (mg)	100	50	5	25	5
	Somministrazioni/die	1	2	1	1	1
	Inibizione max del DPP-4	97%	95%	80%	90%	80%
	Inibizione del DPP-4 a 24 ore	> 80%	> 80%	70%	75%	70%
	Selettività recettoriale	Alta	Moderata	Moderata	Alta	Moderata
	Frazione legata (%)*	38	< 10	< 10	20	~99 a <1nmol/L (70-80% a 100nmol/L)
Farmacodinamica	Biodisponibilità	87%	85%	67%	ND	30%
	Volume di distribuzione allo steady state (L) (*)	198	71	151	300	368-918
	Metabolismo	Non apprezzabile	Metaboliti inattivi	Metabolita attivo + metaboliti inattivi	Non apprezzabile	Non apprezzabile
	Escrezione	Renale	Renale	Renale	Renale	Biliare (< 6% per via renale)
	Profarmaco escreto (%)	80%	22%	12-29%	> 70%	> 70%

* Voce bibliografica 29.

Caratteristiche strutturali e durata d'azione

Le molecole che costituiscono la classe degli inibitori del DPP-4 attualmente in commercio sono sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, e alogliptin. Queste, sulla base della diverse strutture chimiche che li caratterizzano, sono divise in peptidomimetici e non peptidomimetici (Tabella 1)⁽¹⁾. Tutte le molecole sono studiate per esercitare una azione inibitoria competitiva reversibile, sebbene esistano differenze nel tipo di legame chimico instaurato con l'enzima target. Sitagliptin, alogliptin e linagliptin formano un legame non covalente con l'enzima nel sito catalitico, mentre vildagliptin e saxagliptin agiscono in due fasi: legame covalente reversibile e dissociazione dall'enzima, con un lento equilibrio tra forma attiva e forma inattiva dell'enzima. Queste differenze chimiche sono alla base della differente emivita e del diverso dosaggio massimo (Tabella 1)⁽¹⁾. In generale, l'emivita dei diversi composti oscilla tra 1,5 e 40 ore; in base all'emivita, tutti i farmaci vengono somministrati una volta al giorno eccetto vildagliptin, che richiede la doppia somministrazione giornaliera. L'emivita influisce anche sul tempo necessario per il raggiungimento dello steady state: sitagliptin, saxagliptin e vildagliptin raggiungono lo steady-state entro 3 giorni, per linagliptin il tempo necessario è di 4-6 giorni^(4,5).

Potenza d'azione

I dati sulla potenza d'azione delle singole molecole esaminate derivano da diversi studi⁽⁶⁻¹⁰⁾. Per tutte le molecole, la massima azione inibitoria, che oscilla dall'80% ad oltre il 90% dell'inibizione del DPP-4, è ottenuta entro 15 minuti dalla somministrazione. L'azione inibitoria mantenuta nelle 24 ore successive oscilla tra il 70% e oltre l'80%, con sitagliptin che mostra la maggiore potenza e durata dell'effetto inibitorio (Tabella 1). Questo confronto tra le potenze d'azione dei diversi farmaci potrebbe tuttavia essere, almeno in parte, inficiato da condizioni sperimentali non omogenee nei diversi studi presi in esame. Dati di confronto testa a testa derivano da un solo studio randomizzato cross-over, che ha testato l'effetto delle massime dosi raccomandate di tre di questi farmaci in condizioni standardizzate⁽⁴⁾; lo studio ha evidenziato che sitagliptin produceva una inibizione del DPP-4 24 ore post dose significativamente più elevata (91.7%) di saxagliptin (73.5%) e vildagliptin somministrata una volta al giorno (28.9%) e simile a quella di vildagliptin somministrata due volte al giorno (90.6%).

Selettività recettoriale

Il DPP-4 è uno dei componenti di una più ampia famiglia di proteasi, due delle quali (DPP-8 e DPP-9)

sembrano implicate in meccanismi di tossicità. Per tale ragione, gli inibitori del DPP-4 sono tutti stati progettati nel tentativo di ottenere la massima selettività per il DPP-4. Da studi *in vitro*, sitagliptin e alogliptin all'interno della classe sono risultate le molecole più selettive (Tabella 1)^(10,11).

Per quanto riguarda l'affinità con altri recettori, esistono alcune evidenze sulla interazione tra linagliptin e FAP- α , enzima attivo sul rimodellamento tissutale, e tra linagliptin e CYP3A4, enzima coinvolto con il metabolismo dei farmaci⁽¹⁾.

Assorbimento e distribuzione

Gli inibitori del DPP-4 sono tutti assunti per via orale e assorbiti rapidamente. La biodisponibilità orale è generalmente elevata, con valori più contenuti per linagliptin (Tabella 1).

Nel plasma, in genere, solo una bassa percentuale di farmaco circolante forma legami reversibili con le proteine; unica eccezione è linagliptin, per cui è noto che a dosi terapeutiche la maggioranza del farmaco circolante è legato alle proteine sieriche ed è proprio questo il meccanismo alla base della diversa escrezione di linagliptin rispetto agli altri inibitori del DPP-4⁽¹²⁾. Le proteine sieriche si comportano come serbatoio per i farmaci ad esse fortemente legate determinando un aumento della loro emivita terminale e fenomeni di accumulo (entrambi noti per il Linagliptin, terminal half life 113-130 h)⁽⁵⁾.

I dati in tabella 1 mostrano che le molecole con volume di distribuzione (VD) più adeguato per il raggiungimento della biodisponibilità desiderata, ovvero i farmaci che maggiormente penetrano nei tessuti bersaglio senza dare effetti di accumulo, risultano sitagliptin e alogliptin. È noto infatti che farmaci con VD molto minore (e con legame farmaco-proteico elevato) possono fungere da utili sistemi *depot* per il rilascio prolungato del farmaco, ma sono soggetti a spiazzamento da parte di altri farmaci, e sono più sensibili alle patologie eventualmente presenti a carico di organi come il fegato che potrebbero comportare un rilascio anomalo del farmaco nei tessuti.

Farmaci con VD molto elevato, viceversa, presentano un ottimo profilo farmacocinetico in termini di dose di somministrazione, ma tendono ad accumularsi nei tessuti, causando effetti collaterali spesso imprevedibili⁽¹³⁾.

Studi preclinici hanno mostrato che le concentrazioni più elevate di questi farmaci si trovano nell'intestino, nei reni e nel fegato, ovvero nei tessuti che esprimono maggiormente i DPP-4. Gli inibitori non attraversano la barriera emato-encefalica, mentre attraversano la barriera placentare⁽¹⁾.

Metabolismo ed escrezione

Sitagliptin, vildagliptin e linagliptin non subiscono un metabolismo apprezzabile.

Vildagliptin viene invece idrolizzato a livello epatico e in altri tessuti e produce un metabolita primario, derivato dell'acido carbossilico, e quattro metaboliti

minori, tutti farmacologicamente inattivi, che costituiscono rispettivamente il 22% e il 55% del materiale plasmatico⁽¹⁴⁾.

Saxagliptin è invece metabolizzato attraverso l'azione del citocromo p-450 in un metabolita attivo (BMS-510849) che mantiene circa il 50% della potenza inibitoria rispetto al profarmaco. Il materiale circolante è costituito per il 22% da profarmaco e metabolita attivo e per il 76% da metaboliti minori⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda l'escrezione, tutti i farmaci sono eliminati per via renale eccetto linagliptin.

I farmaci escreti per via renale sono sottoposti non solo a filtrazione glomerulare, ma anche a trasporto attivo. I maggiori dati disponibili sul processo di escrezione riguardano sitagliptin. Il trasporto attivo è responsabile del 50% della sua eliminazione, con OAT-3, OATP-4C1 and PGP identificati come trasportatori presenti nel tubulo prossimale⁽¹⁶⁾. Per le altre molecole i trasportatori non sono stati ancora chiaramente identificati. L'insufficienza renale (a parità di dose somministrata) causa quindi un aumento dei livelli plasmatici che, per il sitagliptin, risultano aumentati di circa 2 volte nei pazienti con IR moderata e di circa 4 volte nei pazienti con IR grave. Questo rende consigliabile un aggiustamento posologico in questo tipo di pazienti per far sì che le concentrazioni plasmatiche del farmaco siano pari a quelle dei soggetti con funzionalità renale intatta nei quali sono stati condotti gli studi di dose finding^(17,18).

Linagliptin è escreto per via renale solo per il 6% della dose; l'escrezione del farmaco avviene con un meccanismo epatico per cui il 78% del farmaco è rilevabile immodificato nelle feci. Questa differenza è probabilmente imputabile all'elevata affinità per le proteine plasmatiche e all'alta percentuale di legame con esse⁽⁵⁾.

Interazioni con altri farmaci

Gli inibitori del DPP-4 possono essere somministrati in associazione con gli altri farmaci ipoglicemizzanti senza necessità di modificare le dosi. La dose di saxagliptin va invece dimezzata in caso di trattamento con farmaci inibitori del CYP3A4/5 (ad esempio chetocanzolo, diltiazem, rifampicina), in quanto l'inibizione dell'enzima riduce il metabolismo di saxagliptin e ne aumenta l'azione farmacologica⁽¹⁹⁾.

Linagliptin è stato invece identificato come un debole inibitore del CYP3A4 che può quindi contribuire ad un ridotto metabolismo dei farmaci concomitanti eliminati attraverso questo enzima, anche se al momento non esistono indicazioni di riduzione della dose per questo tipo di interazione⁽¹⁾.

Efficacia ipoglicemizzante

I diversi inibitori del DPP-4 sembrano avere un effetto simile sulla riduzione dell'emoglobina glicata, sebbene questa evidenza derivi da studi indipendenti con condizioni sperimentali non del tutto omogenee^(1,2). L'unico confronto testa a testa disponibile è uno studio clinico randomizzato in cui soggetti trattati con metfor-

mina venivano randomizzati ad aggiungere sitagliptin o saxagliptin. Lo studio ha documentato la non-inferiorità di saxagliptin rispetto a sitagliptin, con una riduzione di HbA1c rispettivamente di -0.42% e di -0.59% dopo 18 settimane (con una differenza tra i gruppi di 0.17% ; intervallo di confidenza al 95% : $-0.06-0.28\%$)⁽²⁰⁾.

Sarebbe importante poter confrontare le diverse molecole anche alla luce del diverso effetto su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e variabilità glicemica, oggi ritenuti target più utili per la personalizzazione della terapia rispetto alla sola emoglobina glicosilata. Sfortunatamente i dati disponibili sono pochi. Un dato che emerge tuttavia dal trial sopra menzionato mostra un'azione sulla glicemia a digiuno leggermente più marcata con sitagliptin che con saxagliptin ($-0,90$ mmol/L con sitagliptin vs. $-0,60$ mmol/L con saxagliptin), possibile conseguenza della loro diversa efficacia inibitoria del DPP-4 nelle 24 ore post dose.

Tolleranza/sicurezza

Gli inibitori del DPP-4 sono farmaci generalmente ben tollerati, non associati a rischio aumentato di ipoglicemia né di aumento di peso corporeo⁽²¹⁾. Sono stati recentemente pubblicati nuovi dati sulla *safety* di questa classe di farmaci. Una pooled meta-analisi di 25 studi ha documentato come l'uso degli inibitori del DPP-4 (nel caso specifico sitagliptin) possa rappresentare un trattamento sicuro anche per i pazienti anziani⁽²²⁾.

Una recentissima meta-analisi di 55 studi randomizzati e 5 studi osservazionali pubblicata su BMJ ha invece evidenziato una bassa incidenza di pancreatiti (0.11%) nei pazienti trattati con inibitori del DPP-4, senza un aumento significativo del rischio rispetto ai controlli⁽²³⁾; questi dati essenzialmente confermano i risultati dell'analisi del registro AIFA sull'utilizzo dei farmaci incretinici nella normale pratica clinica⁽²⁴⁾.

Per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari di questi farmaci, sono stati identificati diversi meccanismi, diretti e indiretti: miglioramento del controllo metabolico, azione neutrale sul peso, lieve riduzione pressoria, benefici su lipemia, riduzione dei markers infiammatori, riduzione dello stress ossidativo e dell'aggregazione piastrinica, miglioramento della funzione endoteliale e benefici sul miocardio⁽²⁵⁾. Sono attualmente in corso alcuni trial clinici randomizzati per testare la possibile azione cardioprotettiva dei farmaci incretinici su specifici outcome cardiovascolari^(1,26). Sono stati inoltre pubblicati da poco i risultati degli studi SAVOR-TIMI (saxagliptin)⁽²⁷⁾ ed EXAMINE (alogliptin)⁽²⁸⁾. Non è stata evidenziata nessuna differenza vs. placebo nel rischio di eventi cardiovascolari, sebbene nel SAVOR-TIMI sia emerso un eccesso di rischio del 27% di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco con saxagliptin.

Non sono invece noti dati su effetti collaterali sostanziali che possono rappresentare punti di differenza tra i diversi inibitori del DPP-4. L'unica eccezione può essere rappresentata da vildagliptin, con cui si è evidenziata una elevazione delle transaminasi che però non è risultata associata ad un aumento significativo di eventi

avversi epatici. Nonostante ciò, questa elevazione delle transaminasi ha determinato il dimezzamento della dose massima raccomandata in fase di registrazione e la necessità di controllare i valori di laboratorio trimestralmente⁽¹⁾.

Conclusioni

Gli inibitori del DPP-4 rappresentano un progresso nella terapia del diabete di tipo 2, perché associano all'efficacia ipoglicemizzante una elevata sicurezza, ma la carenza di dati di confronto testa a testa tra le diverse molecole disponibili rappresentano una limitazione. Un quesito cruciale che resta aperto è se, a parità di riduzione dell'HbA1c, esistono differenze significative di efficacia sulla glicemia a digiuno e post-prandiale. La potenza e la durata d'azione, la selettività recettoriale, il volume di distribuzione e i meccanismi di metabolismo ed escrezione sono oggi gli elementi a disposizione del diabetologo per guidare la percezione di efficacia, sicurezza e maneggevolezza del trattamento e la scelta del farmaco in base alle caratteristiche dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13:7-18, 2011.
2. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 38:89-101, 2012.
3. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 14:2047-58, 2013.
4. Tatoosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Papa S, Stoch A et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Saxagliptin, Sitagliptin, or Vildagliptin. *Diabetes Ther* 4:431-442, 2013.
5. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommschauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11:786-794, 2009.
6. He YL, Wang Y, Bullock JM et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol* 47:633-641, 2007.
7. Boulton DW, Gerald M. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily oral doses of saxagliptin for 2 weeks in type 2 diabetic and healthy subjects (Poster 0606-P). *Diabetes* 56(1):A161, 2007.
8. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 28: 55-72, 2006.
9. Covington P, Christopher R, Davenport M et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 30: 499-512, 2008.
10. Kim D, Wang L, Beconi M et al. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor

- for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 48:141-151, 2005.
11. Feng J, Zhang Z, Wallace MB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem* 50:2297-2300, 2007.
 12. Fuchs H, Tillement JP, Urien S, Greischel A, Roth W. Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol* 61:55-62, 2009.
 13. www.galenotech.org
 14. He H, Tran P, Yin H et al. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 37:536-544, 2009.
 15. European Medicines Agency (EMA). Onglyza (saxagliptin) – European public assessment report (EPAR) – CHMP Assessment Report. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf>.
 16. Chu XY, Bleasby K, Yabut J et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 321:673-683, 2007.
 17. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 61:579-87, 2013.
 18. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 36:1067-73, 2013.
 19. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 49:573-88, 2010.
 20. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 26:540-9, 2010.
 21. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 14:2047-58, 2013.
 22. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 31:203-14, 2014.
 23. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014.
 24. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, Melchiorri D, Pani L; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24:1346-53, 2014.
 25. Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med* 125:7-20, 2013.
 26. Dai Y, Dai D, Mercanti F, Ding Z, Wang X, Mehta JL. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardioprotection: a promising therapeutic approach. *Acta Diabetol* 50:827-35, 2013.
 27. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
 28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327-35, 2013.
 29. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Similarities and Differences. *Drugs* 71:1441-1467, 2011.



Intervento di sleeve gastrectomy in paziente con diabete mellito tipo 1 obesa con microinfusore: caso clinico e rassegna sintetica della letteratura



F. Romeo, D. Marzano, A. Lesina, C.B. Giorda
romeo.franc@libero.it

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL TO5, Chieri (TO)

Parole chiave: Diabete tipo 1, Obesità, Chirurgia bariatrica, Infusione sottocutanea continua di insulina (CSII)
Keywords: Type 1 Diabetes mellitus, Obesity, Bariatric surgery, Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

Il Giornale di AMD, 2015;18:49-52

Riassunto

Premessa. La chirurgia bariatrica rappresenta un metodo efficace per trattare l'obesità e il diabete mellito tipo 2 che può essere risolto nel 78% dei casi.

Ma poco si sa circa gli effetti della chirurgia bariatrica nel diabete mellito tipo 1.

Descrizione del caso. Riportiamo i dati di una donna obesa di 31 anni con diabete mellito tipo 1 sottoposta a chirurgia bariatrica. La paziente in terapia insulinica con microinfusore ha eseguito un intervento di sleeve gastrectomy.

Evoluzione del caso. Sono stati analizzati i dati clinici pre- e post-intervento. I nostri risultati a 3 mesi hanno mostrato una notevole riduzione del peso corporeo e del fabbisogno insulinico e un lieve miglioramento del compenso glicemico. Il BMI pre-intervento si è ridotto da 39,7 Kg/m² (peso 116 kg) a 30,8 Kg/m² (peso 93kg). HbA1c è diminuita da 7,1% a 6,9%. Il fabbisogno insulinico giornaliero è passato da 61,70 unità a 28,60 unità a 3 mesi.

Commento. I risultati confermano una notevole riduzione della sensibilità insulinica anche nel diabete mellito tipo 1 obeso. I dati sul compenso glicemico sono al momento meno evidenti anche se bisogna considerare che nel nostro caso i valori di HbA1c pre-intervento erano già ottimali.

I dati di questo caso suggeriscono la validità della chirurgia bariatrica nel migliorare il compenso metabolico globale e ridurre il fabbisogno insulinico anche nel diabete mellito tipo 1.

Summary

Premise. Obesity surgery is an effective method for treating obesity and diabetes mellitus type 2. This type of diabetes can be completely resolved in 78% cases. However, little is known about bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus.

Description of the clinical case. We report the data of a 31-years old obese woman with diabetes mellitus type 1, who underwent bariatric surgery. She was on insulin pump and the type of operation was sleeve gastrectomy.

Evolution of the clinical case. At three months our results showed a significant reduction in body weight and insulin dose and a slight improvement in glycemic control. Pre-surgery BMI was 39.7 Kg/m² (weight 116 kg), three months after the intervention it was reduced to 30.8 Kg/m² (weight 93 kg). HbA1c decreased from 7.1% to 6.9%. The daily insulin

requirement decreased from 61.60 U/I to 28.60 U/I in three months.

Comment. These results demonstrate that a significant reduction of insulin sensitivity even in obese type 1 diabetes mellitus can be achieved. The impact on glycemic control was less apparent but we must consider that the HbA1c values of pre-intervention were already good. Our findings suggest the validity of bariatric surgery in improving the overall metabolic and in reducing the insulin requirement also in obese in type 1 diabetes.

Premessa

La chirurgia bariatrica è senz'altro un metodo efficace per trattare l'obesità e il diabete mellito tipo 2. Questo tipo di diabete può essere completamente risolto nel 78,1% dei pazienti diabetici e può migliorare o risolversi nell'86,6% dei pazienti diabetici.

La perdita di peso e la risoluzione del diabete dipende dal tipo di intervento chirurgico.

Dopo il bendaggio gastrico si risolve il diabete nel 48% dei pazienti, dopo il bypass gastrico nell'84% e dopo la diversione bilio-pancreatica nel 98% dei pazienti⁽¹⁾.

Poco si sa circa la chirurgia bariatrica nel diabete mellito tipo 1.

I pochi studi pubblicati sono stati unanimi nel dimostrare gli effetti positivi di questa pratica sul peso corporeo e sulla riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero.

Meno concordanti sono i dati relativi al miglioramento del compenso glicemico.

L'obiettivo di questo lavoro è riportare il caso di una donna obesa con diabete mellito tipo 1 sottoposta a chirurgia bariatrica.

Descrizione del caso

Paziente di 31 anni, diabetica dall'età di 14. Compenso glicemico mai ottimale, con HbA1c intorno a 8%, legato anche a una scarsa compliance. Non presenta complicanze microangiopatiche né macroangiopatiche. Non assume nessun farmaco a parte la pillola

anticoncezionale. Non fuma. Non beve alcolici. In terapia dietetica ipoglicidica e ipolipidica da 1600 kcal. Esegue counting dei carboidrati e visite diabetologiche trimestrali. Peso corporeo cresciuto progressivamente negli anni passando dai 75 kg della diagnosi ai 120 kg di marzo di quest'anno. In terapia insulinica multiniettiva fino a luglio 2013 quando è stato posizionato microinfusore CSII.

Il compenso glicemico ne ha beneficiato, ma non il peso corporeo che è ulteriormente aumentato.

L'esigenza di sottoporsi a intervento di chirurgia bariatrica è stata manifestata dalla paziente stessa scoraggiata dai risultati deludenti sul peso corporeo nonostante una scrupolosa adesione negli ultimi mesi alle indicazioni dietetico-comportamentali. È stata quindi da noi inviata al Centro di riferimento per i disturbi dell'alimentazione e dietologia dove è stata sottoposta a valutazione specialistica multidisciplinare collegiale al fine di verificare la presenza delle indicazioni a sottoporsi all'intervento chirurgico. Sono state considerate le linee guida della S.I.C.O.B. (Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche) che sono sovrapponibili a quelle internazionalmente codificate ed accettate (Tabella 1). La paziente aveva età compresa fra i 18 e i 60 anni, BMI fra 35 e 40,

almeno una comorbidità che presumibilmente potesse migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso oltre una storia clinica di almeno un fallimento di un corretto trattamento medico documentato. Inoltre non presentava disturbi comportamentali alimentari o psichiatrici in genere né altre controindicazioni come abuso di alcol o tossicodipendenza, malattie correlate a ridotta aspettanza di vita o incapacità a continuare un follow-up perenne. Non sono state quindi individuate controindicazioni all'intervento chirurgico. È stato scelto l'intervento di sleeve gastrectomy in quanto presentava numerosi vantaggi ed era quello che meglio si adattava alle caratteristiche della paziente in esame (Tabella 2). Nei pazienti con basso BMI (fra 35-45) tale intervento determina ottimi risultati come unica procedura, sia in termini di riuscita che come persistenza della perdita di peso negli studi a 5 anni. Non prevede nessun impianto di materiale protesico. Minimo rischio di dumping syndrome, in quanto il piloro è conservato, e anche delle altre complicanze comuni agli interventi di chirurgia bariatrica.

Dopo tutte le opportune valutazioni del caso il 17 giugno del 2014 si è sottoposta a intervento chirurgico di sleeve gastrectomy.

Tabella 1. Chirurgia bariatrica.

Le indicazioni alla chirurgia bariatrica sono:

- BMI > 40 Kg/m² o BMI compreso tra 35 e 40 Kg/m² in presenza di comorbidità.
- Dimostrato fallimento di precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere il calo ponderale con tecniche non chirurgiche.
- Paziente ben informato e motivato non solo sull'intervento ma anche sulla necessità di doversi sottoporre a periodici followup e di dover seguire scrupolosamente eventuali prescrizioni mediche (integrative, sostitutive e dietetiche) a seconda dell'intervento effettuato.

Le controindicazioni alla chirurgia bariatrica sono:

- Assenza di un periodo di trattamento medico verificabile.
- Paziente incapace di partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up.
- Disordini psicotici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o psicologo dedicato (a meno che non vi siano diverse indicazioni da parte dei suddetti componenti del team).
- Alcolismo e tossicodipendenza.
- Malattie correlate a ridotta aspettativa di vita.
- Pazienti inabili a prendersi cura di se stessi e senza un adeguato supporto familiare e sociale

Tabella 2. Sleeve gastrectomy.

Vantaggi

- nessun impianto di materiale protesico come negli interventi di bendaggio gastrico
- viene eliminata la porzione di stomaco che produce l'ormone che stimola l'appetito (Grelina)
- nessuna dumping syndrome, perché il piloro è conservato
- minimo rischio di ulcera
- minimo rischio di ostruzione intestinale, anemia, osteoporosi e deficit proteico e vitaminico
- alta efficacia come primo tempo in paziente con alto BMI (>50-60)
- risultati buoni come singola procedura in pazienti con BMI basso (35-45)
- indicazione chirurgica per pazienti con anemia, malattia di Crohn e numerose altre condizioni che rendono alto il rischio per l'intervento di by pass gastrico
- può essere convertito in un altro intervento, ad esempio un gastric by pass o duodenal switch

Svantaggi

- come tutte le procedure di chirurgia bariatrica si può assistere, dopo un iniziale calo ponderale, ad un successivo recupero del peso
- nei pazienti che assumono cibi liquidi e molto calorici, possiamo assistere ad una mancata perdita di peso, come in tutti gli interventi di tipo restrittivo
- l'intervento chirurgico è irreversibile, perché una parte dello stomaco viene definitivamente rimossa

Evoluzione del caso

I nostri risultati a 3 mesi hanno mostrato una notevole riduzione del peso corporeo e del fabbisogno insulinico e un lieve miglioramento del compenso glicemico. Il BMI pre-intervento era 39,7 Kg/m² (peso 116 kg) dopo si è ridotto a 30,8 Kg/m² (peso 93 kg). La circonferenza vita si è ridotta di 5 cm e la pressione arteriosa che al controllo pre-intervento era 140/90 mm/Hg al primo controllo post-intervento risultava 120/70 mm/Hg. HbA1c è diminuita da 7,1% a 6,9% (Tabella 3).

La terapia infusionale con microinfusore è stata mantenuta fino a due ore prima di entrare in sala operatoria e ripresa in seconda giornata post-intervento.

Il fabbisogno insulinico giornaliero è passato da 61,70 unità a 22,50 unità già dopo pochi giorni dall'intervento a regime dietetico molto modesto, stabilizzandosi poi a 28,60 unità nei controlli eseguiti intorno ai 3 mesi. Interessante rilevare come il fabbisogno insulinico si presentasse ridotto fin dalle prime ore dopo l'intervento e si mantenesse tale ancora in 5^a giornata nonostante la ripresa dell'alimentazione (Tabella 4). La

paziente ha mantenuto il suo normale regime dietetico fino al giorno precedente all'intervento. Nel giorno dell'intervento e in quello successivo il fabbisogno idrico e nutrizionale è stato garantito per via endovenosa attraverso soluzione glucosata e insulina. Dalla seconda giornata post-intervento ha ripreso ad alimentarsi con dieta liquida da circa 600 kcal. Dalla decima giornata post-intervento grazie all'aggiunta di integratori alimentari l'apporto calorico è aumentato a circa 850 kcal. La paziente ha seguito questa dieta per il primo mese ed è poi passata a dieta semiliquida per due settimane e semisolida per le altre due settimane successive. L'apporto calorico nelle successive quattro settimane si è mantenuto sempre intorno alle 1000 kcal/die. Dopo due mesi dall'intervento ha iniziato dieta solida arrivando progressivamente a 1200 e poi a 1400 kcal/die a partire dalla visita a tre mesi (Tabella 5).

L'unica complicanza post-intervento è stata la presenza di chetonemia (2,9 mg/dl al primo controllo asintomatica). Potenziata la quota di carboidrati, i chetoni si sono progressivamente ridotti fino ad ottenere il valore di 0,4 mg/dl della visita a tre mesi.

Tabella 3. Andamento parametrici antropometrici ed esami ematochimici.

		29/5/14	26/6/14	12/08/14	4/9/14	19/9/14
Altezza	Cm	171	171	171	171	171
Peso	Kg	116	110	100	96	93,5
BMI	Kg/m ²	39,7	37,6	34,2	32,8	30,88
Circonferenza vita	cm	104			99	
Pressione sistolica	mm/Hg	140	120	115	115	130
Pressione diastolica	mm/Hg	90	70	80	80	80
Emoglob. glicata HbA1c	%	7.1			6.9	
Emoglob. glicata HbA1c	mmol/mol	54			52	
Colesterolo	mg/dl	143			149	
Colesterolo HDL	mg/dl	42			53	
Colesterolo LDL (calc)	mg/dl	79,2			76	
Trigliceridi	mg/dl	109			98	
Glicemia a digiuno	mg/dl	140			292	
Creatinina	mg/dl	0,77			0,83	
MDRD Filtrato	ml/min/1.7	87			80,7	
SGOT	UI/L	19			15	
GPT	UI/L	19			14	
ACR	mg/mmol	0.12			0.38	
Fabbisogno insulinico giornaliero	UI	61,7	22,5		28,6	28,6

Tabella 4. Andamento della richiesta di insulina nei primi giorni post-intervento.

Paziente con CSII	Quantità di insulina basale (U/I)	Quantità di insulina rapida	% riduzione fabbisogno insulinico
Giornata pre-operatoria	15	15	- 50%
Giornata intervento - stop CSII	24	-	- 40%
1 ^a Giornata post-intervento - stop CSII	24	-	- 40%
2 ^a Giornata post-intervento ripresa CSII	10	9	- 30%
3 ^a Giornata post-intervento	10	9	- 30%
4 ^a Giornata post-intervento	10	9	- 30%

Tabella 5. Andamento calorico e insulinico da prima dell'intervento a 3 mesi dopo.

	Introito calorico (kcal)	Quantità di insulina giornaliera (U/I)
Pre-operatorio prima del 17/06/14	1600	61,70
Post-operatorio (dal 2° g al 10° g)	600	19
Dall'11° g × 1 mese	850-1000	22,50
Dal 2° al 3° mese	1000-1200	28,60

Commento e rassegna sintetica della letteratura

Numerosi studi hanno dimostrato che la chirurgia bariatrica è un metodo efficace per il trattamento dell'obesità e del diabete mellito tipo 2, sebbene non siano del tutto chiari i meccanismi che portano alla risoluzione della malattia.

Al contrario sappiamo poco circa la chirurgia bariatrica nel diabete mellito tipo 1.

Una recente revisione spagnola ha analizzato 6 casi di chirurgia bariatrica nel diabete mellito tipo 1^(2,3). Di questi tre erano in terapia con microinfusore. I risultati del follow-up a distanza di anni hanno mostrato una notevole riduzione del peso corporeo e del fabbisogno insulinico e un miglioramento del controllo glicemico. L'HbA1c è passata da 6,7%-9,8% pre-intervento a 5,7%-8,5% dopo un anno dall'intervento, quindi un miglioramento apprezzabile ma non sostanziale. Mendez e altri riportano i dati di tre donne con DMT1 sottoposte a by-pass gastrico nel 2010⁽⁴⁾. Anche in questo caso si è avuta una riduzione significativa sia del BMI sia della sensibilità insulinica.

In uno studio successivo dell'ottobre 2013 venivano valutati i parametri di due ragazze obese con diabete mellito tipo 1 sottoposte una a sleeve-gastrectomy, l'altra a by-pass gastrico. In entrambe si è avuto un sensibile miglioramento del peso corporeo e del fabbisogno insulinico, ma la HbA1c in un caso è rimasta invariata, nell'altra è addirittura peggiorata⁽⁵⁾.

Un recente lavoro belga pubblicato su Diabetes Care, in cui sono stati reclutati 22 pazienti obesi con diabete mellito tipo 1 in tre diversi centri, ha sostanzialmente confermato questi risultati⁽⁶⁾.

Sei pazienti sono stati sottoposti a sleeve gastrectomy e 16 a by-pass gastrico. Sono stati comparati BMI, controllo glicemico (attraverso HbA1c), e la dose insulinica giornaliera pre- e post-intervento usando un modello lineare misto fino a 36 mesi dopo l'intervento. Si è avuta la riduzione sia del BMI, che del dosaggio insulinico giornaliero, e del dosaggio insulinico pro/kg di peso corporeo in ogni punto del tempo ($P < 0,01$).

HbA1c non si è ridotta in maniera significativa passando da 8,4% a 8,2%.

Nel nostro caso abbiamo ottenuto risultati analoghi a quelli riportati in letteratura. Il BMI in soli tre mesi si è ridotto da 39,7 a 30,8 Kg/m².

I risultati riguardanti la sensibilità insulinica sono sorprendenti. Il risultato sembrerebbe essere non solo legato alla riduzione del peso in quanto è già rilevabile sin dai primi giorni dopo l'intervento chirurgico.

Questo effetto è già descritto nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Come abbiamo potuto osservare, il decremento del BMI non ha determinato un miglioramento sostanziale del compenso glicemico (HbA1c si è ridotta da 7,1% a 6,9%). Su questo aspetto può aver inciso il buon indice metabolico preesistente. La chirurgia bariatrica non è quindi risolutiva in questi pazienti con malattia autoimmune e che necessitano comunque di insulina esogena, ma determina sicuramente dei vantaggi, in primo luogo un buon controllo del peso. Ulteriori studi sono necessari per determinare meglio l'utilità di questa terapia anche in questa forma di diabete mellito.

BIBLIOGRAFIA

1. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 122:248-56, 2009.
2. Czupryniak L, Strzelczyk J, Cypryk K et al. Gastric Bypass surgery in severely obese type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 27:2561-2564, 2004.
3. Czupryniak L, Wiszniewski M, Szymanski D et al. Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg* 20:506-508, 2010.
4. Mendez CE, Tanenberg JR, Pories W. Outcomes of Roux-en-Y gastric bypass surgery for severely obese patients with type 1 diabetes: a case series report. *Diabetes, Metab Syndr and Obes: Targets and Therapy* 3:281-283, 2010.
5. Chuang J, Zeller MH, Inge T, Crimmins N. Bariatric surgery for severe obesity in two adolescents with type 1 diabetes. *Pediatrics* 132(4):e1031-e1034, 2013.
6. Brethauer SA, Aminian A, Rosenthal RJ, Kirwan JP, Kashyap SR, Schauer PR. Bariatric surgery improves the metabolic profile of morbidly obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37(3):e51-e52, 2014.

Newsletter n. 10

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Direttore:

- Paolo Di Bartolo

Componenti:

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

Consulenti esterni:

- Antimo Aiello
- Riccardo Candido
- Antonino Cimino
- Marina Maggini
- Iliadio Meloncelli
- Alberto Rocca
- Giacomo Vespasiani

Consulenti esterni CORE:

- Antonio Nicolucci
- Maria Chiara Rossi

Referente CDN:

- Antonio Ceriello

Referente Fondazione:

- Carlo B. Giorda

CONTATTI

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

ECM
 ecm@aemmedit

Eventi
 eventi@aemmedit

L'articolo intitolato "Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative" è l'ultima conferma della rilevanza e della validità scientifica dell'iniziativa Annali AMD⁽¹⁾.

Questo articolo è particolarmente importante perché, sulla scia degli intenti dichiarati sulla pubblicazione di Diabetes Care del 2008⁽²⁾, documenta quale sia stato il reale impatto dell'iniziativa Annali dopo 8 anni.

- Da circa 80 a oltre 300 servizi di diabetologia stabilmente inseriti in un circuito virtuoso di miglioramento continuo.
- Da 200.000 a 500.000 persone con diabete valutabili non solo per comprendere l'evoluzione della qualità della cura ma anche per approfondire specifici aspetti dell'assistenza.
- Valutazione automatica e sistematica, perfettamente integrata nella pratica clinica e senza allocazione di fondi aggiuntivi, di un set particolarmente ampio e unico al modo di indicatori descrittivi generali, di processo, esito intermedio e intensità/appropriatezza del trattamento.
- Applicazione su larga scala dello score Q, indicatore di qualità di cura complessiva, in grado di linkare l'evoluzione della qualità dell'assistenza al rischio di sviluppare eventi cardiovascolari della popolazione in esame.

La tabella della pagina 54, estratta dall'articolo di Acta Diabetologica, riassume i risultati ottenuti dal 2004 al 2011 sugli indicatori AMD per il diabete di tipo 2.

Tutti gli indicatori sono migliorati in maniera consistente nell'arco di 8 anni. Considerando la vastità della popolazione, è importante sottolineare che anche lievi variazioni percentuali diventano rilevanti in termini di salute pubblica.

I riconoscimenti scientifici internazionali degli Annali AMD gettano le basi per immaginare l'iniziativa come un caso-modello da estendere ad altre aree patologiche e/o ad altri sistemi sanitari.

Il successo degli Annali AMD non può prescindere dall'impegno di tutti i centri di diabetologia partecipanti, che sempre di più percepiscono l'attività di estrazione dei dati e valutazione degli indicatori come parte integrante del lavoro quotidiano e come uno degli strumenti più validi attualmente a disposizione per *dare valore* alla propria professione, in tempi di riorganizzazione strutturale della sanità e contrazione delle risorse.



	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2004-2011 Variazione assoluta (%)	2004-2011 Variazione relativa (%)
Indicatori di processo										
HbA1c	89.5	89.8	90.4	90.8	91.2	91.9	92.2	92.3	+2.8	+3.1
Profilo lipidico	57.2	60.9	64.2	68.4	70.3	72.4	73.1	73.8	+16.6	+29.0
Pressione arteriosa	75.2	75.1	77.1	77.1	78.2	77.5	77.1	77.8	+2.6	+3.5
Nefropatia	39.9	40.5	39.5	38.2	38.9	40.9	42.0	44.1	+4.2	+10.5
Esame piede	8.7	10.8	12.1	13.7	15.0	14.7	14.9	14.9	+6.2	+71.3
Retinopatia	23.5	25.4	29.5	32.7	33.2	32.7	33.2	32.3	+8.8	+37.4
Indicatori di esito intermedio favorevole										
HbA1c <=7.0% (<=53 mmol/mol)	39.0	39.9	40.9	44.6	44.2	43.6	43.6	43.8	+4.8	+12.3
LDL-C <100 mg/dl	26.2	30.2	34.9	37.3	40.1	41.4	45.4	48.1	+21.9	+83.6
PA<130/80 mmHg	31.6	31.5	33.2	36.1	36.8	38.0	40.3	41.6	+10	+31.6
Indicatori di esito intermedio sfavorevole										
HbA1c >8.0% (>64 mmol/mol)	34.9	33.3	32.2	28.9	28.7	28.2	27.6	27.2	-7.7	-22.1
LDL-C >=130 mg/dl	39.6	35.6	31.2	29.2	26.9	26.4	23.5	21.7	-17.9	-45.2
PA>=140/90 mmHg	64.0	63.7	61.9	58.9	58.2	56.6	54.4	52.9	-11.1	-17.3
GFR<=60 ml/min	21.5	22.2	22.8	23.8	23.3	24.1	23.8	23.8	+2.3	+10.7
Microalbuminuria	39.1	38.8	38.4	36.0	35.5	35.8	37.4	38.8	-0.3	-0.8
Indicatori di intensità/appropriatezza										
HbA1c <=7.0% (<=53 mmol/mol)	39.0	39.9	40.9	44.6	44.2	43.6	43.6	43.8	+4.8	+12.3
Non trattati con ipolipemizzanti nonostante Col-LDL>=130 mg/dl	79.5	73.8	69.2	65.3	62.2	59.6	57.8	57.5	-22.0	-27.7
Non trattati con antiipertensivi nonostante PA>=140/90 mmHg	60.4	55.4	48.2	40.7	36.6	32.9	30.3	30.2	-30.2	-50.0
Non trattati con ACEI/ARBs nonostante micro/macroalbuminuria	15.2	13.4	10.6	7.9	7.0	6.9	6.7	7.0	-8.2	-53.9
HbA1c >9.0% (>75 mmol/mol) nonostante insulina	34.7	32.7	31.4	28.2	27.4	26.3	25.7	25.7	-9.0	-25.9
LDL-c >=130 mg/dl nonostante ipolipemizzanti	39.7	36.2	30.2	27.3	24.4	23.3	20.1	18.1	-21.6	-54.4
PA >=140/90 mmHg nonostante antiipertensivi	70.4	68.2	66.3	63.7	62.6	61.3	58.5	56.8	-13.6	-19.3
Cura complessiva										
Score Q <15	13.5	12.3	11.0	9.3	8.5	8.1	7.6	7.5	-6.0	-44.4
Score Q >25	22.9	24.9	27.6	31.3	33.6	35.5	37.9	38.5	+15.6	+68.1

p for temporal trend <0.001 per tutti gli indicatori

Alla luce di queste considerazioni, invitiamo tutti i lettori di questa newsletter a iniziare/continuare a partecipare all'iniziativa e a diffondere sempre di più tra i professionisti della salute la "cultura del dato".

La prossima campagna Annali AMD per la nuova estrazione dei dati (dal 2004 al 2014) è attualmente in fase di organizzazione, con obiettivi sempre più ambiziosi e con ricadute importanti ed utili per i pazienti, il team diabetologico e la società tutta.

BIBLIOGRAFIA

- Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 21, 2014.
- Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigonina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 31(11):2166-68, 2008.

- PIEMONTE**
 F. Travaglio, E. Massimetti - Biella
 G. Bergero - Casale Monferrato
 C. B. Gioia, L. Marafioti, E. Natta - Chieri
 A. Chiambretti, R. Fornengo, F. Capano - Chivasso
 G. Magro - Cuneo
 M. Comoglio, G. Micali - Moncalieri
 A. Orzello - Pinerolo
 A. Nuzzi, E. Fratelli - Alba-Brà
- LOMBARDIA**
 A. Cesino, U. Valentini - Brescia
 N. Masacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
 G. Marelli - Desio
 L. Sciangula, E. Ilardi - Mariano Comense
 G. Testori, P. A. Rampini - Milano
 G. Mariani - Milano
- VENETO**
 G. P. Bellamello, A. Pianta - Bassano del Grappa
 D. Fedele, G. Sartore - Padova
 F. Mollo - Rovigo
 R. Mingardi, F. Trevisan - Vicenza
- FRIGILI VENEZIA GIULIA**
 M. A. Pellegrini - Udine
- LIIGURIA**
 A. Corsi A. Agliarolo - Genova
 L. Corsi - Chiavari
 G. Viviani, A. Durante, V. Albanese - Genova
- EMILIA ROMAGNA**
 A. Stozza, G. Corona - Bologna
 V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia
 D. Zavanoni, U. De Joannon - Piacenza
- TOSCANA**
 M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
 R. Micolli - Pisa
 A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni - Prato
 F. Baccetti - Massa Carrara
- MARCHE**
 P. Fogliani, E. Tortato - Fermo
 G. Veraspiani - San Benedetto del Tronto
- LAZIO**
 F. Charamonte - Roma
 S. Leotta, C. Surco, L. Fontana - Roma
 C. Cocchi, A. Sabbatini - Palestrina
 L. Morviducci - Roma
 R. Bulzoni, M. Rovere - Roma
 E. Forte - Gaeta
- ABRUZZO**
 P. Di Bernardino, P. Romagnì - Atri
 J. Grossi, F. De Marco - Castel di Sangro
 R. Iannarelli, A. E. Giuliani - L'Aquila
 D. Antenucci - 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
 V. Armentano, M. Piccolo - Napoli
 M. Diotola - Napoli
 L. Ingrate - Napoli
 A. Del Buono V. Starnone - Celliole (CE)
 G. Clemente P. Calatola - Salerno
- PUGLIA**
 M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
 S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
 S. Albano, M. Solarafra - Taranto
- CALABRIA**
 G. Perrone - Reggio Calabria
 G. Piccoli - Soverato
 G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabria
- SICILIA**
 IM Di Mauro - Catania
 D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
 P. Pala, T. Marcuso - Messina
 C. De Francesco - Catania
- SARDEGNA**
 M. Songini, M. B. Carboni, M. Pias - Cagliari
 A. Corda - Iglesias
 A. Gigante, A. Casu - Nuoro



Newsletter n. 26 gennaio 2015

Cari amici,

con l'arrivo del nuovo anno e come di consueto siamo a farvi un rapido aggiornamento sull'attività di ricerca della Rete.

HYPOS-1

Il lavoro sul diabete di tipo 1 *Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 Study* è stato accettato per la pubblicazione su Acta Diabetologica.

Dobbiamo essere fieri di questo studio perché è la più grande raccolta dati sulle ipoglicemie nel diabete di tipo 1 pubblicato negli ultimi 10 anni.

Qui di seguito vi presentiamo alla luce dei risultati dello studio i fattori che possono essere associati ad un incremento del rischio di ipoglicemie (intervallo di confidenza del 95%).

A) SEVERA IPOGLICEMIA

Variables	IRR (95% CI)
Previous severe hypoglycemia (before the past 12 months) (YES vs. NO)	3.71 (2.28-6.04)
Diabetic neuropathy (YES vs. NO)	4.16 (2.14-8.05)
Microvascular complications (YES vs. NO)	0.32 (0.19-0.54)
Macrovascular complications (YES vs. NO)	0.06 (0.01-0.44)
Duration of diabetes (years):	
≤10	1.00 (RC)
10-20	1.47 (0.74-2.91)
>20	2.96 (1.60-5.45)
No. of drugs other than glucose-lowering agents	1.24 (1.13-1.36)

95% CI = 95% confidence interval; IRR= incidence rate ratio

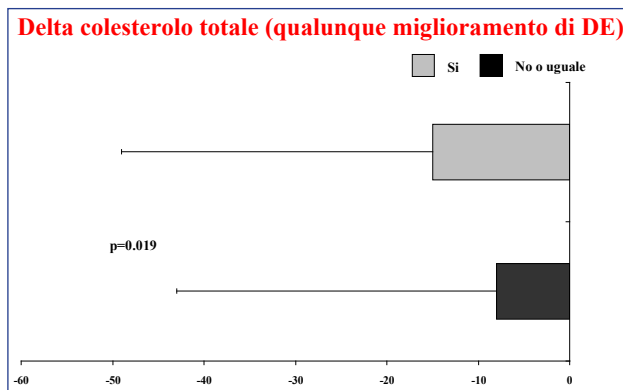
B) IPOGLICEMIA ASINTOMATICA

Variables	IRR (95% CI)
Female vs. male gender	1.49 (1.30-1.71)
Age (years): ≤35	1.00 (RC)
36-50	1.35 (1.15-1.58)
>50	0.82 (0.67-1.02)
Education level: Primary school/Middle school	1.00 (RC)
High school/University	1.19 (1.02-1.40)
Duration of diabetes (years): ≤10	1.00 (RC)
10-20	0.64 (0.54-0.76)
>20	0.64 (0.54-0.76)
Insulin regimen: CSII	1.00 (RC)
MDI basal bolus	0.61 (0.53-0.71)
MDI other schemes	0.48 (0.38-0.60)
BMI	0.95 (0.94-0.97)
Previous severe hypoglycemia (before the past 12 months)	1.37 (1.19-1.57)
Diabetic neuropathy	0.70 (0.53-0.93)

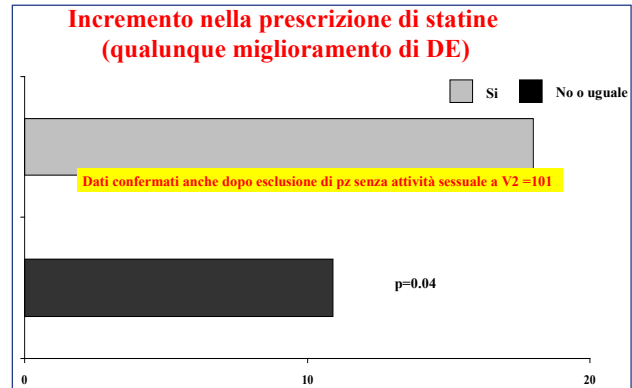
95% CI = 95% confidence interval; IRR= incidence rate ratio

SUBITO DE

Si sta continuando il lavoro di analisi delle schede raccolte alla visita di follow up. Possiamo già mostrarvi alcuni grafici interessanti emersi dalle prime analisi che troverete di seguito.



Il miglioramento a 18 mesi della colesterolemia si associa a un miglioramento della DE (non necessariamente causale).



L'utilizzo delle statine è un determinante per il miglioramento della DE.

Riassumendo ad oggi possiamo dall'analisi multivariata che i possibili determinanti che portano ad un out come qualunque miglioramento della DE sono: uso di PDE5i 2.64 [1.63;4.28](p<0.0001), uso di statine 1.65 [1.02;2.69](p= 0.043), colesterolo totale 1.01 [0.99;1.01](p=0.13).

In cantiere c'è il terzo lavoro sui dati prospettici che con buone probabilità sarà proposto a Diabetes Care.

Più volte si è sottolineata la volontà di proseguire nel tempo. Auspichiamo che nel prossimo CdA della Fondazione ci si attivi in tale senso.

BETA DECLINE

L'analisi statistica delle visite a 4 anni è in corso. Si è deciso di raccogliere i valori delle creatinine in alcuni sottogruppi per fare ulteriori analisi.

In cantiere ci sono due papers che dovrebbero uscire entro maggio. Un primo paper sarà sui dati biochimici e verrà scritto dalla Dr.ssa Giuseppina Russo, l'altro sarà un lavoro sull'avvio alla terapia insulinica e verrà scritto dal Dr. Giorda.

STUDI FUTURI

STUDIO GENIR

Siamo ormai alle battute di avvio. Il materiale utile alla sottomissione ai Comitati Etici è stato inviato a tutti i servizi che sono coinvolti in questa prima fase. I servizi in maniera autonoma dovranno presentare lo studio ai propri Comitati Etici e seguirne l'iter. Si ricorda che essendo uno studio promosso da una fondazione non profit non si prevedono oneri per la sottomissione ma che comunque è necessaria l'approvazione per via della farmaco genetica. Le analisi di laboratorio saranno centralizzate ed effettuate dal Laboratorio Exacta di Vero-

na. I referenti del laboratorio si renderanno disponibili per dare spiegazioni sulla raccolta dei prelievi.

Le CRF dello studio saranno elettroniche e, come prassi della Rete vi sarà la possibilità di finanziare un data manager per lo studio.

DYDA 2 TRIAL

Lo studio, promosso dalla Fondazione AMD in modo paritario con la Fondazione HCF per il tuo cuore (ANMCO), è stato approvato dal Comitato Etico del centro coordinatore nella seduta del 17/12/2014. Si sta attivamente lavorando per le fasi di avvio dello studio. Tutti i comitati etici dei centri coinvolti han ricevuto la documentazione e nel caso di richieste particolari vi ricordiamo che a gestire le pratiche autorizzative presso i Comitati è l'ANMCO. Ci sarà un Investigators meeting dello studio il 19/03/2015 a cui saranno invitati i responsabili delle diabetologie coinvolti e i rispettivi cardiologi di riferimento. I servizi coinvolti in totale son stati 20 e si tratta di servizi che già nel corso del DYDA 1 avevano mostrato un'ottima performance e di nuovi servizi che han mostrato interesse con un buon rapporto con le cardiologie collegate (requisito fondamentale per l'inclusione è l'utilizzo del metodo di trasmissione dati ecocardiografici denominato DICOM). Niente vieta in corso d'opera ad altri servizi interessati di prendervi parte.

Come già sottolineato nelle newsletter precedenti vi ribadiamo e ricordiamo che è in atto un processo di revisione dei nominativi dei centri partecipanti agli studi delle Rete presenti sulla carta intestata.

Vi ricordiamo che gli studi della Rete a cui si è preso parte e che permettono l'inserimento dei nomi sulla carta intestata sono: Accept d, Beta Decline, Arrive, Hypos-1, Subito!DE e Start Diab. Con l'avvio futuro di nuovi studi di AMD verrà adeguata la lista dei centri coinvolti.

Se sei un nuovo socio o se hai interesse a prendere parte alle attività di ricerca e vuoi avere informazioni su come fare per entrare nella Rete di ricerca ti ricordiamo di essere a completa disposizione per qualsiasi dubbio o necessità all'indirizzo: ricercaAMD@gmail.com.

A breve verrà istituita sul sito AMD una survey per poter valutare l'interesse ad effettuare progetti futuri in cui ci sarà la possibilità di imparare a fare ricerca passando per le varie fasi dalla conoscenza degli studi alla lettura degli articoli fino alla partecipazione ai lavori.

Buon lavoro a tutti!

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

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96 - 00196 Roma
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99
<http://www.aemmedi.it>
Coordinamento rete: dott. Carlo Giorda, dott.ssa Elisa Nada - Diabetologia - Via De Maria 1, Chieri (TO)
Tel. 011 94293312 - E-mail: ricercaAMD@gmail.com



Gruppo di Medicina di Genere News n. 1



Presentazione

a cura di Valeria Manicardi
Coordinatore Gruppo Donna
valeria.manicardi@ausl.re.it

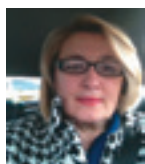
Nasce con questo numero de "Il Giornale di Aemmedi" una nuova rubrica dedicata alla Medicina di Genere in Diabetologia e nelle malattie metaboliche, curata dal Gruppo Donna di AMD. La Medicina di Genere non è una nuova specialità medica, ma una nuova dimensione della Medicina che attraversa tutte le specialità e vuole approfondire l'influenza del genere sulla fisiologia, la fisiopatologia e la

patologia umana, ma anche il ruolo che le condizioni sociali e culturali possono avere sulla malattia e sull'approccio alle cure.

Per molti anni le malattie, la loro prevenzione e terapia (in particolare i farmaci), sono stati studiati prevalentemente su casistiche di sesso maschile. Il Gruppo Donna di AMD vuole esplorare le differenze nella manifestazione clinica delle malattie metaboliche e del diabete in entrambi i generi e valutarne le diverse necessità di cura e di organizzazione, per una maggiore appropriatezza terapeutica.

L'intento di questa rubrica è di portare all'attenzione dei lettori della rivista gli studi di maggiore interesse in questo campo, le review, le metanalisi, i trials che possono permettere di mantenere un aggiornamento agile su un tema che oggi è all'attenzione di tutti e offre sicuramente spunti di riflessione di grande interesse.

Gruppo Donna



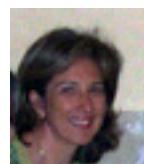
Valeria Manicardi
Reggio Emilia



Maria Rosaria Cristofaro
Campobasso



Concetta Suraci
Roma



Maria Franca Mulas
Cagliari



Angela Napoli
Roma



Ada Maffettone
Napoli



Maria Chiara Rossi
CMN Sud, Chieti



Cristina Ferrero
AMD, Roma



Maria Rosaria Improta
Napoli



Maria Filippina Angius
Olbia



Elisabetta Torlone
Perugia



Patrizia Li Volsi
Pordenone



Giuseppina Russo
Messina



Maria Calabrese
Prato



Paola Bianchi
Roma

Differenze specifiche di genere nella prevenzione del diabete: revisione sistematica della letteratura e metanalisi

A cura di Maria Rosaria Improta
per il Gruppo Donna

improtasaria@libero.it

Il trattamento delle persone con prediabete, attraverso le modifiche stile di vita e la terapia ipoglicemizzante, permette prevenire o rallentare la progressione a diabete di tipo 2 (DM2). Sussistono, altresì, differenze di genere nella prevalenza del DM2 in relazione all'età: più alta negli uomini rispetto alle donne di mezza età e più alta nelle donne rispetto agli uomini di età avanzata. Gli studi suggeriscono, inoltre, che gli uomini e le donne con prediabete differiscono anche in insulino-resistenza a sfavore dei primi, anche se sembra essere maggiore la prevalenza di ridotta tolleranza al glucosio nelle donne rispetto agli uomini.

Lo studio pubblicato sull'ultimo numero di Diabetologia (1) ha l'obiettivo di valutare se il trattamento delle persone con prediabete ha diversa efficacia tra gli uomini e le donne nel prevenire il DM2. Gli autori hanno valutato eventuali differenze di genere in risposta al trattamento sull'incidenza del DM2, sulla riduzione della glicemia a digiuno e a 2 ore post-carico di glucosio, sulla perdita di peso corporeo, sulle comorbidità associate al diabete e sulla mortalità.

Rischio di cancro tra persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2: distinguere vere associazioni, diagnosi non obiettive, e causalità inverse

A cura di Patrizia Li Volsi
per il Gruppo Donna

patrizia.livolsi@aopn.fvg.it

Le evidenze cliniche indicano un aumento del rischio di tumori nelle persone affette da diabete di tipo 2, particolarmente per il cancro al fegato e al pancreas, seguiti da quello endometriale, al seno postmenopausale, al colon-retto, alla vescica, il linfoma non-Hodgkin's e il tumore al rene. Le prove esistenti per tipologie di tumori più rari e nel diabete di tipo 1 sono limitate. Questo studio esplora il rischio assoluto di incidenza di tipi di cancro sito-specifici e la mortalità tra le persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2, confrontate alla popolazione generale australiana.

Gli iscritti al Registro nazionale diabete (953.382) tra il 1997 e il 2008 vennero linkati ai registri nazionali dei deceduti e a quelli del registro tumori riportando sia l'incidenza standardizzata che il tasso standardizzato di mortalità. Questa è la prima analisi che esclude la presenza di cancro antecedente alla segnalazione nel registro diabete.

Per il diabete di tipo 1, sono state osservate incidenze standardizzate significativamente elevate per il pancreas, il fegato, l'esofago, il colon-retto (casi relativi alla sola popolazione femminile indicati con [F]): stomaco (F), tiroide (F), cervello (F), polmoni (F), endometrio e ovaie, melanoma e prostata (rischio inferiore). Tassi standardizzati di mortalità significativamente aumentati sono stati osservati per il pancreas, il fegato e i reni (solo per quanto riguarda

È stata condotta una revisione sistematica sui dati cumulativi di oltre 5.500 uomini e 7.400 donne di dodici studi randomizzati controllati. La popolazione di interesse comprendeva persone con prediabete (definizione secondo criteri ADA/OMS) in età compresa tra 45 e 60 anni ed etnicamente diversificate. Gli interventi sullo stile di vita comprendevano informazioni sul diabete, su una corretta alimentazione e esercizio fisico e la consulenza di una dietista. Un gruppo di 122 soggetti, tra 1.000 con prediabete, non ha mostrato progressione al DM 2 con il solo intervento sullo stile di vita, rispetto al trattamento con ipo orali. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra uomini e donne. La differenza di peso corporeo ha mostrato tra i due sessi differenze trascurabili a 1 anno ma più marcate a 3 anni. Uomini e donne hanno ottenuto riduzioni sovrapponibili della glicemia a digiuno e a 2 ore dal carico di glucosio, sia a 1 che a 3 anni. Il caso di IMA in un maschio, considerando le comorbidità e mortalità, ha un valore trascurabile.

Messaggio Chiave

I dati riportati confermano l'importanza delle modifiche dello stile di vita nella prevenzione del DM2, senza differenze di genere nelle persone con prediabete. Rafforzano, inoltre, la necessità di un impegno professionale ampio, che parte dalle cure primarie e coinvolge le istituzioni fino agli specialisti, per ottenere una riduzione dei nuovi casi di diabete.

Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 58(2):242-54, 2015.

la popolazione maschile), il linfoma non Hodgkin, il cervello (F) e l'endometrio. Per il diabete di tipo 2, incidenze standardizzate significative sono state osservate per quasi tutti i tumori sito-specifici, con incidenze standardizzate massime per fegato, pancreas e rene (come negli studi precedenti anche in questo studio è stato riscontrato un eccesso di rischio per il cancro di rene, stomaco, colecisti, linfoma di H e NH) e rischi minori per prostata e melanoma.

Tassi standardizzati di mortalità significativi sono stati osservati per fegato, pancreas, reni, linfoma di Hodgkin, colecisti (F), stomaco (F), e linfoma non Hodgkin (F). Il rischio di cancro è stato significativamente elevato per tutto il periodo di follow-up, ma molto più elevato nei primi 3 mesi successivi all'iscrizione nel registro, suggerendo la presenza di diagnosi non obiettive e/o di causalità inversa.

Il diabete di tipo 1 e quello di tipo 2 sono entrambi associati ad un aumento del rischio di incidenza e di mortalità per tutti i tipi di cancro (anche se lieve, 10-20%), compreso un certo numero di tumori sito-specifici; ciò è solo parzialmente spiegabile con effetti confondenti. Considerando le diverse eziologie di queste malattie gli autori ritengono che il collegamento tra diabete e cancro sia l'iperglicemia ("hyperglycemia hypothesis") e non l'insulino-resistenza come finora supposto.

Messaggio Chiave

Lo studio australiano – rilevante per la numerosità della popolazione – suggerisce di rafforzare l'attenzione ad uno screening dei tumori nei pazienti affetti da diabete già dalla diagnosi, ma soprattutto la necessità di mantenere un controllo metabolico attento per limitare i danni dell'iperglicemia; esistono differenze genere specifiche che possono guidarci in indagini differenziate uomo-donna.

Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care*. 2015;38(2):264-70. doi: 10.2337/dc14-1996. Epub Dec 8 2014.

News tematiche

a cura di Marco Gallo
e Roberta Manti
mgallo4@cittadellasalute.to.it
leonardimanti@virgilio.it



Giornale di AMD, 2015
18:60-61

Terapia iniettiva e lipoipertrofie cutanee

Lipoipertrofie nel paziente diabetico insulino-trattato: prevalenza e fattori di rischio

5 maggio 2014 – Le lipoipertrofie (LH) rappresentano una delle possibili cause di mancato raggiungimento del target glicemico nel paziente diabetico insulino-trattato. Uno studio condotto dal Dott. M. Blanco (Novartis Pharma, Barcellona, Spagna) e colleghi⁽¹⁾ ha indagato la frequenza delle LH nei soggetti in terapia insulinica e la loro correlazione con: rotazione dei siti d'iniezione, riuso degli aghi, variabilità glicemica, ipoglicemie e consumo di insulina.

Lo studio ha incluso 430 pazienti che hanno compilato un ampio e dettagliato questionario sulla loro tecnica iniettiva; successivamente i siti di iniezione venivano esaminati dal personale infermieristico del Servizio di diabetologia per determinare un'eventuale presenza di LH.

I due terzi (64,4%) dei pazienti presentava LH. Lo studio ha evidenziato una forte relazione tra la presenza di LH e la non rotazione dei siti di iniezione, mentre una corretta rotazione dei siti correlava con la prevenzione delle LH. Dei pazienti che ruotavano correttamente i siti di iniezione, solo il 5% presentava LH, mentre il 98% dei soggetti con LH non ruotava i siti di iniezione o li ruotava in maniera errata. Tra i pazienti con LH, il 39,1% presentava inspiegabili ipoglicemie e il 49,1% variabilità glicemica, contro rispettivamente il 5,9 e il 6,5% dei pazienti senza LH. Le LH sono risultate inoltre correlate al riutilizzo degli aghi, con un incremento significativo del rischio in caso di riutilizzo maggiore di 5 volte. La media della dose di insulina quotidiana praticata dai pazienti con LH era di 56 UI/giorno contro le 41 UI/giorno somministrate dai pazienti senza LH, con un costo aggiuntivo annuo, imputabile alla differenza di 15 UI/giorno, stimato di 122 milioni di euro.

Lo studio suggerisce che una corretta tecnica di rotazione dei siti di iniezione rappresenta il fattore dominante nella prevenzione delle LH. Evitare le LH riduce il rischio di variabilità glicemica e di ipoglicemie, oltre a ridurre il consumo di insulina e i costi.

Diabetes Metab 2013 Oct;39(5):445-53.

Slow medicine

Sospendere i farmaci negli anziani: un approccio evidence-based

4 luglio 2014 – I pazienti anziani sono ad alto rischio di reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reaction, ADR). Esistono diversi studi che hanno dimostrato una elevata frequenza di ospedalizzazione nei pazienti anziani sulla base dei farmaci assunti, come già trattato in questo sito⁽¹⁾. Le persone più esposte al rischio di ADR sono quelle che assumono farmaci ad alto rischio di eventi avversi come antitrombotici, insulina, ipoglicemizzanti orali, farmaci cardiovascolari, farmaci per il sistema nervoso centrale oppure quelle che assumono un numero elevato di farmaci (≥7 farmaci).

Diversi sono i motivi che inducono i medici a una iperprescrizione nei pazienti anziani: pleora di linee-guida specifiche (i pazienti anziani spesso sono affetti da molteplici comorbidità), limitate conoscenze di farmacologia e tossicologia geriatrica da parte dei curanti, attenzione terapeutica concentrata sulle condizioni acute, ADR interpretate come nuove malattie e trattate con nuovi farmaci, aspettative elevate di pazienti e familiari.

In un editoriale⁽²⁾ pubblicato sulla rivista Evidence, il Dott. Antonino Cartabellotta, presidente del Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE), esorta i medici a considerare con grande attenzione la possibilità di sospendere, nei soggetti anziani, buona parte dei farmaci che stanno assumendo; azione che si traduce, alla luce di alcuni studi, in un miglioramento complessivo della salute (minor numero di cadute e miglioramento delle capacità cognitive) e nella riduzione del rischio di ospedalizzazione e del rischio di morte per tutte le cause.

Cartabellotta suggerisce una guida – evidence-based in 10 step – alla deprescrizione. Punti chiave di tale strumento sono la rivalutazione dei farmaci assunti, delle loro indicazioni e utilità; l'identificazione dei pazienti a rischio più elevato; la valutazione dell'aspettativa di vita; la definizione degli obiettivi assistenziali; e, infine, la progettazione di un piano di sospensione farmacologica. Vengono altresì indicati taluni criteri per determinare l'utilità di un farmaco; criteri che valutano la forza dell'indicazione e la probabilità di incorrere in uso inappropriato, tossicità o mancata aderenza.

In definitiva, per ogni paziente anziano ad alto rischio bisognerebbe provare a mettere sul piatto della bilancia aspettativa di vita, impatto delle comorbidità, obiettivi terapeutici e preferenze del paziente da una parte e rischi/benefici dei trattamenti dall'altra. I farmaci che in questo processo di valutazione risultassero apportare benefici scarsi e/o rischi eccessivi andrebbero sospesi sia per migliorare la qualità di vita e la sicurezza dei pazienti sia per evitare sprechi di risorse.

1) Infodiabetes, news del 3 febbraio 2012.

2) Evidence 2013;5(11):e1000062.

Inibitori del DPP-4

Utilizzo, sicurezza ed efficacia di exenatide, sitagliptin e vildagliptin nel trattamento del diabete di tipo 2 nel mondo reale: i dati del registro di monitoraggio AIFA per i farmaci per la cura del diabete

(Enrico Pergolizzi)

26 gennaio 2015 – Nella gestione del diabete di tipo 2 (DM2) è necessaria una progressiva intensificazione del trattamento quando gli interventi sullo stile di vita non riescono a raggiungere o mantenere un adeguato controllo metabolico. Tutte le linee-guida principali sono in accordo nel considerare la metformina come trattamento iniziale, quando tollerata e non controindicata, ma non c'è univocità sulla terapia di seconda linea. Negli ultimi dieci anni, nel novero dei farmaci per il trattamento del DM2 sono entrati anche gli agonisti recettoriali del Glucagone Like Peptide-1 (GLP-1RA), somministrati per via iniettiva, e gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 (DPP4-I), somministrati per via orale; tuttavia, non è ancora ben noto quale sia il "momento" migliore nel quale posizionare tali farmaci nella storia clinica del DM2. In studi clinici controllati, sia GLP-1RA sia DPP4-I, in combinazione con la metformina, si sono dimostrati efficaci sul controllo glicemico in modo simile agli altri trattamenti di seconda linea, ma senza effetti negativi sul peso corporeo e sul rischio di ipoglicemie. Vi sono comunque poche analisi sistematiche di dati clinici a lungo termine su ampie coorti di pazienti che mettano in evidenza gli effetti del trattamento e le tendenze prescrittive.

Nel febbraio 2008, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato il rimborso economico per il trattamento con exenatide, sitagliptin e vildagliptin, previa iscrizione dei pazienti in un sistema Web per monitorare l'adeguatezza di utilizzo, il profilo di sicurezza e gli effetti sul controllo metabolico e sul peso corporeo. Il Dott.S. Montilla (AIFA; Roma) e coll. hanno recentemente pubblicato sulla rivista *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*⁽¹⁾ i risultati dell'analisi dei primi 30 mesi di monitoraggio. Il lavoro si è posto come obiettivo la valutazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti, la sicurezza dei farmaci e le ragioni di una eventuale sospensione del trattamento. Inoltre, è stata calcolata la percentuale di pazienti che hanno raggiunto e mantenuto nel tempo gli obiettivi di HbA1c, in modo da aiutare i medici a personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche dei pazienti.

Da febbraio 2008 ad agosto 2010, sono stati inseriti nel Registro di monitoraggio e trattati con exenatide, sitagliptin o vildagliptin, 75.283 pazienti affetti da DM2, con caratteristiche molto eterogenee al basale (per età, BMI, livelli di glicata) e spesso non incluse nei trial regolatori. Per quanto riguarda i profili di sicurezza, complessivamente, sono state registrate 1116 sospette reazioni avverse, tra le quali 12 casi di pancreatite acuta (6 con exenatide). Gli episodi ipoglicemici si sono verificati soprattutto in combinazione con sulfaniluree. L'interruzione del trattamento è stata associata negativamente con il genere maschile e positivamente con il valore dell'HbA1c basale, la durata del diabete e, limitatamente ai DPP4-I, con il BMI. L'interruzione (compresa la perdita al follow-up, quantificabile tra il 21 e il 26%) era frequente. La sospensione per fallimento del trattamento si è verificata nel 7,7% dei casi con exenatide, nel 3,8% con sitagliptin e nel 4,1% con vildagliptin, rispettivamente, pari al 27-40% di tutte le interruzioni, dopo aver escluso i persi al follow-up. Rispetto all'efficacia clinica, l'HbA1c è diminuita in media dello 0,9-1,0% e il peso corporeo del 3,5% con exenatide e dell'1,0-1,5% con i DPP4-I.

In conclusione: nel mondo reale dei servizi di diabetologia italiani, le incretine, quando opportunamente utilizzate, hanno un'efficacia almeno in linea con gli studi pilota, con una bassa incidenza di reazioni avverse, soprattutto ipoglicemie. Rimane comunque indiscusso il fatto che l'efficacia farmacologica di trattamenti innovativi deve sempre essere valutata in relazione alle terapie già esistenti, alla sicurezza, al costo, all'inerzia terapeutica e agli effetti benefici delle modifiche dello stile di vita, che rimangono fondamentali in ogni fase di intensificazione del trattamento.

Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24(12):1346-53.

Educazione terapeutica online: è vantaggiosa?

(Teresa Anna Maria Marcone)

Viene pubblicata online sul primo fascicolo 2015 di *Diabetes Technology & Therapeutics* una rassegna dedicata all'attività educativa online per l'autogestione consapevole

delle persone diabetiche con l'obiettivo di valutarne l'efficacia e l'effetto sugli outcome di salute a cura di un gruppo di ricerca della Duke University School of Nursing, Durham, North Carolina.

Background. L'educazione all'autogestione del diabete (DSME) è una pietra miliare del successo della terapia del diabete. Vari metodi sono stati usati per raggiungere il crescente numero di pazienti diabetici, incluso l'approccio educativo via internet. L'obiettivo della review è di passare in rassegna i vari metodi educativi reperibili nel web e di valutarne l'impatto sui principali outcomes del diabete e sul loro miglioramento conseguibile mediante l'azione educativa.

Materiali e metodi. Gli articoli scientifici sono stati cercati nei seguenti database: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *PubMed*, *Medline*, *EBSCO*, *the Cochrane Library*, and *the Web of Science*, utilizzando le parole chiave: "type 2 diabetes AND internet/web based AND education" e "type 2 diabetes AND diabetes self-management education (DSME) AND web-based/internet OR technology assisted education". La ricerca è stata limitata ai soli articoli in lingua inglese pubblicati negli ultimi 10 anni ed ha reperito 111 articoli, di cui però solo 14 incontravano i criteri di inclusion di questa review. Nove erano studi randomizzati controllati, della durata da 2 settimane a 24 mesi, per un totale di 2.802 partecipanti.

Risultati. DSME utilizzata via internet in confronto ad *usual care* (che spesso non prevedeva un intervento educativo mirato e dedicato) è risultata più efficace per migliorare il controllo glicemico e la conoscenza della patologia diabetica. Inoltre i risultati documentano che dopo la DSME online si verificava un miglioramento delle abitudini alimentari ed aumentava l'adesione agli appuntamenti clinici, sebbene l'impegno e l'uso dei materiali online andava diminuendo nel tempo. Gli interventi che prevedevano un'interazione con *healthcare providers* (i sistemi di educazione online) sono risultati più vantaggiosi per i partecipanti.

Conclusioni. L'educazione via internet ha il vantaggio di essere di più facile accesso per molti individui, consentendo inoltre un migliore e più fruibile impiego di materiali addestrativi. Tuttavia, per una valutazione conclusiva dell'utilità del DIME online sono necessarie ulteriori analisi di costo-beneficio per i pazienti; vanno ricercate metodologie più efficaci per migliorare l'aderenza per un tempo più durevole ai percorsi educativi online; vanno condotti studi di più lunga durata per valutare gli esiti a lungo termine di salute.

Pereira K, Phillips B, Johnson C, Vorderstrasse A. Internet Delivered Diabetes Self-Management Education: A Review. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2015; 17(1): DOI: 10.1089/dia.2014.0155.



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

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

2^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"/>

Per il confezionamento dei lavori si rinvia alle *Norme per gli autori* consultabili sul sito www.giornalediaemmedi.it.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba® 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec). Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (FlexTouch®).
Soluzione neutra, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tresiba® è un'insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina degludec, è espressa in unità (U). Una (1) unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana e a 1 unità di insulina glargine o a 1 unità di insulina detemir. In pazienti con diabete mellito di tipo 2, Tresiba® può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1). Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba® deve essere combinato a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale. Il dosaggio di Tresiba® deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno. Come per tutti i medicinali insulinici, un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Tresiba® 100 unità/mL e Tresiba® 200 unità/mL

Tresiba® è disponibile in due dosaggi. La dose necessaria è misurata per entrambi in unità. Gli incrementi, comunque, differiscono nei due dosaggi di Tresiba®.

- Una dose da 1 a 80 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba® 100 unità/mL con incrementi di 1 unità.
- Una dose da 2 a 160 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba® 200 unità/mL con incrementi di 2 unità. La dose è fornita in metà del volume di 100 unità/mL di insulina basale.

Il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e **non** deve essere fatta alcuna conversione della dose nel trasferimento del paziente al nuovo dosaggio.

Flessibilità degli orari di somministrazione

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba® offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

Inizio del trattamento

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Tresiba® deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba® può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba® può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano HbA_{1c} < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba® deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica.

Usa di Tresiba® in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Quando si aggiunge Tresiba® agli agonisti del recettore del GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali. Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba®, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba® per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Tresiba® può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Tresiba® può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Tresiba® può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba®, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Tresiba® è esclusivamente per uso sottocutaneo. Tresiba® non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Tresiba® non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento. Tresiba® non deve essere usato nei microinfusori. Tresiba® è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. Tresiba® è fornito in una penna preriempita (FlexTouch®) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine® o NovoTwist®. La penna preriempita da 100 unità/mL eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia. L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9). Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina (in particolare nei regimi basale/bolus) con l'assunzione di cibo e l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia. I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della

glicemia (ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata) devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data. L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina. Come per tutte le altre insuline basali, l'effetto prolungato di Tresiba® può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Iperglicemia

In situazioni di grave iperglicemia si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida. Una posologia inadeguata e/o l'interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Anche l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Tresiba® in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifici qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

L'intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba® così come con altri medicinali insulinici. I pazienti devono controllare visivamente le unità sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto / assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico

Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore GLP-1, inibitori delle monoamino ossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico. L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba® in donne in gravi-

danza. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba® durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma. Non è noto se l'insulina degludec sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Raro - Ipersensibilità Raro - Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune - Ipoglicemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune - Reazioni intorno al sito di iniezione Non comune - Edema periferico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali. Con Tresiba® sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

Iperglicemia

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali,

confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Reazioni nel sito di iniezione

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Tresiba®. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

Tresiba® è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico a lungo termine in bambini da 1 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel Sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina; tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di auto-somministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.

Codice ATC: A10AE06.

Meccanismo d'azione

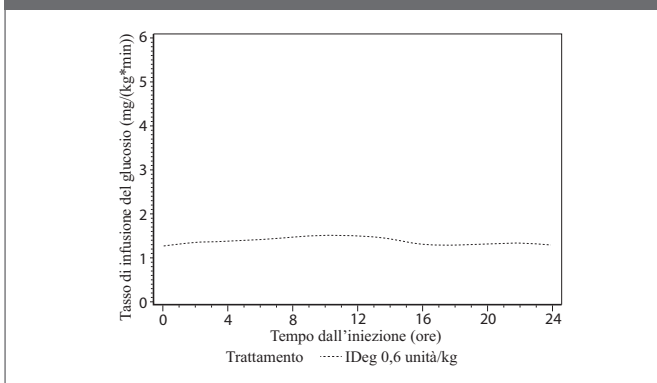
L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Effetti farmacodinamici

Tresiba® è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di Tresiba® (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba®, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS}=0,5$).

Figura 1 Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987



La durata di azione di Tresiba® supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico. Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose. L'azione ipoglicemizzante dell'insulina degludec allo steady state mostra una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 ore ($AUC_{GIR,t,SS}$) e 2-24 ore ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) rispetto all'insulina glargine, vedere Tabella 1.

Tabella 1 Variabilità intra-paziente da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante di Tresiba® e dell'insulina glargine allo steady state in pazienti con diabete mellito di tipo 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargine (N27) (CV%)
Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione ($AUC_{GIR,t,SS}$)	20	82
Variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante da 2-24 ore ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: coefficiente di variazione intra-paziente in % SS: steady state $AUC_{GIR,2-24h}$: effetto metabolico nelle ultime 22 ore di intervallo di somministrazione (ovvero non influenzato da insulina EV durante il periodo di clamp glicemico di run-in)

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba® aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi. L'effetto ipoglicemizzante totale è sovrapponibile per Tresiba® 100 unità/mL e 200 unità/mL dopo la somministrazione delle stesse dosi dei due prodotti. Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di Tresiba® tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Tresiba® (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2). L'effetto di Tresiba® è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 5) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 6); la riduzione dell'HbA_{1c} dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni. Tresiba® è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell'HbA_{1c}, mentre i miglioramenti dell'HbA_{1c} sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 5). In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi confermativi treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba® è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 2) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba® che con insulina glargine.

Tabella 2 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia

Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine)	Ipoglicemia confermata ^a	
	Totale	Notturna
Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati)	0,91*	0,74*
Periodo di mantenimento ^b	0,84*	0,68*
Pazienti geriatrici ≥ 65 anni	0,82	0,65*
Diabete mellito di tipo 1	1,10	0,83
Periodo di mantenimento ^b	1,02	0,75*
Diabete mellito di tipo 2	0,83*	0,68*
Periodo di mantenimento ^b	0,75*	0,62*
Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina	0,83*	0,64*

* Statisticamente significativo ^aL'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino. ^bEpisodi dalla settimana 16.

Non vi è sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Tresiba®.

Tabella 3 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® ¹	Insulina glargine ¹	Tresiba® ¹	Detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Fine della sperimentazione	7,3	7,3	7,3	7,3
Variazione media	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<i>Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]</i>		<i>Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]</i>	
FPG (mmol/l)				
Fine della sperimentazione	7,8	8,3	7,3	8,9
Variazione media	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<i>Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]</i>		<i>Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]</i>	
Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confermata ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	<i>Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]</i>		<i>Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]</i>	
Notturna confermata ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	<i>Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]</i>		<i>Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]</i>	

¹ In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale.

² L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Tabella 4 Risultati delle sperimentazioni cliniche su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® ¹	Insulina glargine ¹	Tresiba® ¹	Insulina glargine ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Fine della sperimentazione	7,1	7,0	7,0	6,9
Variazione media	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
FPG (mmol/l)				
Fine della sperimentazione	5,9	6,4	5,9	6,3
Variazione media	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)				
Grave	0	0,02	0	0
Confermata ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Notturna confermata ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

¹ Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4.

² L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Tabella 5 Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra-precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra - insulina naïve

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba® ¹	Insulina glargine ¹	Tresiba® ²	Sitagliptina ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Fine della sperimentazione	7,1	7,1	7,2	7,7
Variatione media	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
FPG (mmol/l)				
Fine della sperimentazione	6,8	7,1	6,2	8,5
Variatione media	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)				
Ipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confermata ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]</i>		<i>Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]</i>	
Notturna confermata ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]</i>		<i>Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]</i>	

¹ Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone.

² Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone.

³ L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Tabella 6 Risultati di una sperimentazione clinica nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba®

	26 settimane di trattamento		
	Tresiba® ¹	Tresiba® Flex ²	Insulina glargine ³
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Fine della sperimentazione	7,3	7,2	7,1
Variatione media	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>		<i>Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
FPG (mmol/l)			
Fine della sperimentazione	5,8	5,8	6,2
Variatione media dal basale	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35]⁵</i>		<i>Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confermata ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52]⁶</i>		<i>Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]</i>
Notturna confermata ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12]⁶</i>		<i>Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]</i>

¹ Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

² Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

³ Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

⁴ L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

⁵ La differenza è per Tresiba® Flex - Tresiba®.

⁶ Il rapporto è per Tresiba® Flex/Tresiba®.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba® (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di HbA_{1c} < 7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di HbA_{1c} (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba® in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Tresiba® in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1, sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba® sono stati inclusi 43 bambini da 1-5 anni, 70 bambini dai 6-11 anni e 61 adolescenti da 12-17 anni.

Tresiba® somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di HbA_{1c} alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba® più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente - anno di esposizione) di ipoglicemia grave (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba® e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6-11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. È stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia grave in bambini di età tra 6-11 anni trattati con Tresiba®. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba® rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba®, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Tresiba® in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione. Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba®. Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra AUC_{GIR,0-12h,SS} e AUC_{GIR,t,SS} era di 0,5.

Distribuzione

L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba® è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba® è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba® 100 unità/mL e Tresiba® 200 unità/mL (in base a AUC_{IDeg,t,SS} e C_{max,IDeg,SS}).

Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Tresiba®.

Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è stata, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione. Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Glicerolo
- Metacresolo
- Fenolo
- Acetato di zinco
- Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
- Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Tresiba® possono causare degradazione dell'insulina degludec. Tresiba® non deve essere miscelato ai liquidi infusionali. Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura: il prodotto può essere conservato per un massimo di 8 settimane. Non conservare sopra 30°C. Non refrigerare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo uso:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta:

Non refrigerare. Non conservare sopra 30°C. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene. Confezione da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni x 5) (senza aghi) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita (FlexTouch®) è progettata per essere usata con gli aghi per iniezione NovoFine®/NovoTwist® di lunghezza fino a 8 mm.

Eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita. La penna preriempita (FlexTouch®) è ad uso personale. La penna preriempita non deve essere riempita nuovamente. Tresiba® non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore. Se Tresiba® è stato congelato non deve essere utilizzato. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione. I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S - Novo Allé - DK-2880 Bagsværd - Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/807/001 - EU/1/12/807/002 - EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004 - EU/1/12/807/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali
<http://www.ema.europa.eu>

A.I.C. n. 042658029/E

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 151,88