

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

**U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,
M. Passamonti**

Presidente AMD

A. Arcangeli

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 3130218
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale

Medici di Medicina Generale e Operatori Sanitari
primi attori per la promozione e la prescrizione degli stili di vita:
l'esperienza dell'ASL di Brescia

F. Lonati, M. Magoni, D. Cecchi, G. Medea, A. Rossi,

A. Indelicato, C. Scarcella..... 57

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Osteoporosi: diagnostica e terapia

A. Giusti, A. Barone, G. Girasole, G. Bianchi..... 64

Articoli di aggiornamento

La fisiopatologia del GLP-1

V. Borzi, M.A. Comaschi..... 71

Quali "indicatori di qualità" utilizzare per la definizione dei profili di cura
del diabete? Lo studio QUASAR

M.C. Rossi, A. Nicolucci, M.A. Comaschi, C. Coscelli, D. Cucinotta,

A. Ceriello, S. De Cosmo, C. Giorda, I. Otranto, F. Pellegrini, B. Pomili,

U. Valentini, P. Di Blasi, D. Merante, G. Vespasiani..... 79

Casi clinici

Il profilo glicemico è caratterizzato da eccessive escursioni nel periodo
post-prandiale ...

M. Boemi, R. Baldelli, R. Ausili, L. Lanari..... 88

La malattia renale cronica di Alberto ... un fulmine a ciel sereno ...

M. Passamonti, U. Alecci..... 93

Report Congressi e Convegni

Il Convegno "Prevenire le complicanze del diabete:
dalla ricerca di base all'assistenza"

A. Cimino..... 97

IV Congresso Regionale SIMG Sicilia

U. Alecci..... 98

VI Congresso della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare

A. Comaschi..... 99

Il trial ONTARGET

M.A. Comaschi..... 102

Notizie dal web/Pagina per il paziente

Il diabete

A. Cimino..... 104

Inserito speciale

Raccomandazioni AMD-SID. Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali
nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico
e approccio terapeutico..... 107

Notizie dal mondo del farmaco

Lo studio PERISCOPE e gli effetti anti-aterosclerotici del pioglitazone

G. Perseghin..... 127

Notizie dal mondo della diagnostica

La storia di un impegno..... 131

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 1, vol. 8, 2008..... 132

NORME REDAZIONALI

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società di Medicina Generale (SIMG).

La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM. Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

Conflitto di interessi: nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, con ampio margine, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave (dove richiesto); 3) riassunto (dove richiesto); 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

Nella prima pagina devono comparire: il titolo (conciso); le parole chiave; i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella seconda pagina comparirà: il riassunto (non più di 200 parole) e nelle ultime la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, ...

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

Libri:

Tajana GF. *Il condrope*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovics I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I **farmaci** vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

Modalità di invio: CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2"); è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacineditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

Testo: software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; *nome del/i file/s:* il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Illustrazioni: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle; *software e formato:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); *nome del/i file/s:* inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

Sezione formativa: comprendono lavori con finalità formative e con argomenti che riguardano la gestione diagnostica e terapeutica del diabete, delle malattie metaboliche e delle relative complicazioni. Sono previsti anche argomenti relativi all'organizzazione dell'assistenza integrata. Di regola i testi non devono superare 8 cartelle da 2000 battute. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e dalle parole chiave. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci.

Articoli di aggiornamento: possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte da 2000 battute. Sono previste parole chiave, 1/2 figure e al massimo 3 tabelle. Bibliografia: massimo 40 voci.

Casi clinici: vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale. Il testo (8 cartelle da 2000 battute) deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e al massimo di 10 riferimenti bibliografici essenziali. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

Notizie dal web: sono previste 2,5 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

Una pagina per il paziente: sono previste 4 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia € 56,00; estero € 71,00. Questo fascicolo € 21,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 – E-mail: info@pacineditore.it – http://www.pacinimedica.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

In copertina: Verona

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Pisa – Giugno 2008

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

Medici di Medicina Generale e Operatori Sanitari primi attori per la promozione e la prescrizione degli stili di vita: l'esperienza dell'ASL di Brescia

Fulvio Lonati*
Michele Magoni*
Daniela Cecchi*
Gerardo Medea**
Angelo Rossi**
Annamaria Indelicato***
Carmelo Scarcella****

ASL Brescia

* Dipartimento Cure Primarie

** Medico di Medicina Generale

*** Direttore Sanitario

**** Direttore Generale

Nei paesi europei più sviluppati gli stili di vita non salutari spiegano quasi il 50% delle malattie negli uomini e quasi il 25% nelle donne (stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS] ¹).

In Italia oggi la mortalità evitabile attraverso interventi di prevenzione primaria (stili di vita sani in primis) è di gran lunga maggiore rispetto a quella che si può ottenere con qualsiasi altro intervento: si pensi che, tra i maschi, le morti evitabili tramite prevenzione primaria sono 50 volte in più di quelle evitabili tramite diagnosi precoce e terapia ².

Stili di vita sani significa:

- un'alimentazione più salubre;
- più attività fisica;
- essere liberi dal fumo;
- evitare l'abuso di alcol.

Nonostante la mole di prove scientifiche convincenti che dimostra come determinati comportamenti costituiscano fattori di rischio causali per numerose malattie, viviamo spesso in situazioni sociali in cui tali stili di vita nocivi sono facilitati, se non addirittura attivamente promossi, attraverso i canali comunicativi commerciali e mass-mediali consueti quali:

- la promozione del fumo tramite pubblicità diretta e indiretta ³;
- la costante promozione pubblicitaria di cibi non sani, in particolare per i bambini (merendine, bibite zuccherate, dolciumi ecc.) ⁴;
- la difficoltà a svolgere attività fisica (passeggiare, andare in bicicletta) in aree urbane ⁵.

Vi è quindi l'esigenza che gli operatori sanitari effettuino un "controbilanciamento" comunicativo promuovendo comportamenti che salvaguardano la salute individuale e collettiva.

Gli stili di vita sani non solo permettono di ridurre il rischio di sviluppare una patologia, sono spesso la migliore terapia per molte condizioni patologiche croniche. Per molti assistiti possono rappresentare la sola "terapia" necessaria – senza avere alcun effetto collaterale dei farmaci –, mentre per coloro che necessitano di trattamenti farmacologici possono potenziarne l'effetto e portare reali guadagni di salute.

Prevenire le malattie legate a stili di vita non corretti è da tempo uno degli obiettivi prioritari indicati dal Ministero della Salute Italiano, rilanciato dal recente programma "Guadagnare Salute".

Le azioni per produrre cambiamenti virtuosi non sono di pertinenza esclusiva dei servizi sanitari, ma questi devono giocare un ruolo di coordinazione e stimolo.

Il contesto dell'ASL di Brescia e il piano di lavoro

L'ASL di Brescia, con una popolazione di circa 1.100.000 abitanti assistiti da poco meno di 700 Medici di Medicina Generale (MMG) e 120 Pediatri di Libera Scelta (PLS), ha avviato dal 2005, con il coinvolgimento di tutte le componenti e in primis dei MMG, una serie di iniziative di promozione degli stili di vita. Ciò a seguito di una rilettura critica dell'esperienza maturata nell'arco di più di quattro anni con i "Percorsi diagnostico-terapeutici per la gestione integrata territorio-ospedale di patologie croniche a elevata prevalenza", tra i quali il diabete e l'ipertensione. Infatti, documentato il risultato globale nettamente favorevole (il netto incremento dei malati cronici presi in carico con positivi indicatori di salute e di uso razionale delle risorse sanita-

CORRISPONDENZA

FULVIO LONATI

fulvio.lonati@asl.brescia.it

rie), generato eminentemente dal lavoro sistematico dei MMG, è stata individuata, tra le aree di possibile ulteriore miglioramento, l'opportunità di valorizzare gli stili di vita sani, sia per la prevenzione primaria orientata all'intera popolazione, sia per potenziare il bagaglio terapeutico a disposizione del medico.

Si è resa infatti sempre più insistente l'esigenza di dover dedicare uno spazio ben definito anche alla valorizzazione di quei comportamenti che possono svolgere un ruolo preventivo e/o terapeutico delle patologie croniche, consapevoli che la sfida a tali malattie non può essere affrontata solo sul versante clinico-terapeutico: diabete, malattie cardiovascolari, ipertensione, *stroke* e alcune neoplasie hanno come fattori di rischio comuni il sovrappeso, la sedentarietà e il tabagismo, condizioni che contribuiscono in maniera rilevante incidendo sull'aspettativa e sulla qualità della vita.

Il dato di fatto, per contro, è rappresentato dalle difficoltà oggettive che si incontrano nel mettere in atto programmi preventivi su larga scala, così come è notoriamente impresa difficile introdurre modificazioni permanenti negli stili di vita dei pazienti.

Quest'ultimo, in particolare, è un compito arduo che deve essere affrontato con determinazione e senza improvvisazioni, con adeguati supporti formativi e organizzativi.

Sono state quindi progettate, avviate e messe in atto con l'apporto collaborativo di tutte le componenti, specialmente dei MMG, diverse iniziative volte al miglioramento degli stili di vita negli assistiti, tra loro coordinate:

1. strumenti di monitoraggio e valutazione delle abitudini di vita nella popolazione e dell'attività degli operatori sanitari di promozione e prescrizione degli stili di vita;
2. progetto Cuore a Brescia: campagna di sensibilizzazione degli operatori sanitari per la promozione degli stili di vita sani;
3. "ricettario" e "manuale per la prescrizione personalizzata degli stili di vita".

Tali iniziative sono state realizzate dal Dipartimento Cure Primarie in collaborazione con il Dipartimento di Prevenzione Medico, con il Servizio di Educazione della Salute e con il Servizio formazione dell'ASL, e hanno avuto il supporto tecnico-scientifico di componenti "esperti" individuati ad hoc nel gruppo di progetto (vedi elenco finale con ringraziamenti).

Strumenti di monitoraggio e valutazione delle abitudini di vita nella popolazione e dell'attività di promozione e prescrizione degli stili di vita da parte degli operatori sanitari

Per poter misurare la ricaduta delle azioni intraprese, oltre al monitoraggio in itinere delle attività svolte e degli indicatori integrati di presa in carico e di consumo di risorse sanitarie (esenzioni, farmaci, specialistica, ricoveri), sono stati previsti incontri di follow-up con i MMG e i referenti delle differenti componenti. Inoltre, per documentare l'effettiva ricaduta delle azioni nella popolazione generale, è stata attuata, prima dell'avvio delle iniziati-

ve, un'indagine campionaria, che sarà replicata con la medesima metodologia ogni anno: mediante un questionario autocompilato in occasione delle visite mediche per la valutazione dell'idoneità alla guida, l'intervistato riferisce in merito ai propri stili di vita e alle indicazioni ricevute, generiche o mirate, da parte del MMG e/o di altri operatori sanitari.

Tale indagine è stata eseguita con l'obiettivo di valutare l'attività di promozione di stili di vita sani da parte degli operatori sanitari e fornire stime riguardo l'abitudine al tabagismo, il consumo di verdura e l'attività fisica nella popolazione dell'ASL di Brescia.

La ripetizione dell'indagine permetterà di monitorare eventuali cambiamenti temporali e valutare l'efficacia delle iniziative intraprese.

Metodologia

Si tratta di un'inchiesta effettuata tramite un breve questionario anonimo autosomministrato, su un campione della popolazione che effettua la visita per il conseguimento/rinnovo della patente di guida, un campione estratto da popolazione generale sana.

Risultati

Nella prima fase, eseguita nel periodo ottobre-dicembre 2006, 1801 soggetti hanno compilato il questionario. Il 63,5% è risultato non fumatore, il 13,7% ex fumatore e il 22,8% fumatore, con percentuali più elevate nelle classi più giovani. Il 37,8% dei fumatori si è dichiarato intenzionato a smettere.

Il 54% dei soggetti ha dichiarato di aver ricevuto domande dal proprio medico in relazione all'abitudine al fumo; il 15% dei fumatori ha affermato di aver ricevuto informazioni precise e/o incoraggiamento a smettere.

Il 47% della popolazione è risultato avere l'abitudine di consumare almeno una volta al giorno verdure, proporzione maggiore nelle femmine e particolarmente bassa nei giovani.

Dall'analisi è emerso che il 32% vive in modo sedentario, il 28% svolge attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati, mentre coloro che praticano sport o attività fisica regolarmente sono risultati il 34%.

Per quanto riguarda alimentazione e attività fisica la metà degli intervistati ha dichiarato di aver ricevuto qualche consiglio da parte del proprio MMG (di questi, il 17% di aver ricevuto dei consigli precisi); esigua (intorno al 20%) la quota di soggetti che ha ricevuto consigli da altri operatori sanitari.

Valutazioni

I dati riscontrati sono in linea con le indagini campionarie eseguite a livello nazionale e mostrano come anche a Brescia molto si possa fare per migliorare la promozione degli stili di vita da parte degli operatori sanitari.

Il 50% degli assistiti ha ricevuto un qualche consiglio riguardo gli stili di vita da parte del MMG, una percentuale più che doppia rispetto ai consigli di tutti gli altri operatori sanitari insieme.

La ripetizione dell'indagine permetterà di rilevare eventuali cambiamenti dell'attività degli operatori sanitari e di valutare l'efficacia delle iniziative fin qui intraprese.

Progetto Cuore a Brescia: campagna di sensibilizzazione degli operatori sanitari per la promozione degli stili di vita sani

È stata predisposta una campagna organica di sensibilizzazione e responsabilizzazione di tutti gli operatori sanitari, con la finalità che ciascuno di essi promuova in modo sistematico, nei confronti dei propri assistiti, l'adozione di stili di vita di dimostrata efficacia nel prevenire l'insorgenza di patologie cronico-degenerative.

Punto strategico della campagna è stato quello di ottenere uniformità del messaggio sugli stili di vita da parte di tutti gli operatori sanitari.

Metodologia

Dal punto di vista metodologico sono stati attivati alcuni network di "formatori intermedi", ovvero operatori sanitari referenti delle diverse articolazioni di servizi sanitari (strutture specialistiche, distretti, MMG, PLS, infermieri, farmacisti) che, utilizzando un apposito opuscolo informativo riservato agli operatori sanitari predisposto ad hoc, hanno informato e sensibilizzato "a cascata" tutti gli altri operatori della propria categoria.

Ci si è avvalsi della collaborazione con il Dipartimento di Prevenzione Medico e con il Servizio di Educazione della Salute dell'ASL.

È stato realizzato, con ampia partecipazione di tutti i network di formatori intermedi, un opuscolo formativo per gli operatori sanitari realizzato sulla base di evidenze scientifiche consolidate, semplice e diretto a tutti gli operatori della salute.

Sono stati predisposti un poster e una locandina (Fig. 1) per la diffusione di analoghi messaggi ai cittadini.

Risultati

Si riporta lo stato delle attività per i vari network (Fig. 2):

- **MMG:** si sono formati 6

team docenti con circa 24 MMG formatori che hanno realizzato 26 corsi in piccoli gruppi effettuati a livello distrettuale nel periodo febbraio-giugno 2007 con il coinvolgimento di 480 MMG;

- **Infermieri operanti presso ambulatori dei MMG:** è stato elaborato e attivato un programma formativo specifico di 5 mezzeggiore con la partecipazione di 20 infermieri di MMG;
- **Farmacisti:** dopo alcune riunioni con un gruppo di formatori intermedi vi è stata un'attività di diffusione tra pari che ha coinvolto 174 farmacisti e 51 farmacie. Sono stati realizzati e pubblicati 3 articoli sugli stili di vita salutari sulla rivista *Brescia Farmacia Futura*;
- **Pediatrati:** si è assistito a un intervento formativo realizzato il 18 novembre 2006, con la partecipazione di 58 pediatri;
- **Strutture di ricovero e cura:** in 12 strutture è stato attivato il



Figura 1.

Poster del Progetto Cuore a Brescia.



Figura 2.

Diagramma sensibilizzazione a cascata del Progetto Cuore a Brescia.

gruppo di formatori intermedi che hanno attivamente partecipato all'iniziativa. Sono stati consegnati direttamente circa 3000 opuscoli e 650 poster, con circa un migliaio di operatori sanitari attivamente coinvolti;

- *Personale ASL*: con la partecipazione di tutti i distretti i contenuti del Progetto Cuore sono stati inseriti in iniziative di formazione già preventivate. Sono stati consegnati personalmente circa 1500 opuscoli e 700 poster;
- *Medici dello Sport*.

Valutazioni

Si è sperimentata con successo una metodologia che ha coinvolto capillarmente un ampio numero di operatori sanitari che in sintonia hanno fornito messaggi preventivi semplici e chiari, puntando sulla convinzione e motivazione personale degli operatori sanitari ma lasciando alle diverse professioni il compito di calare nella propria realtà la pratica della promozione di stili di vita sani.

La campagna è stata attuata a costi contenuti ma necessita di un'azione di regia, di monitoraggio e di stimolo da parte dell'ASL.

Ricettario e manuale per la prescrizione personalizzata degli stili di vita

Dal secondo semestre 2006, mentre il Progetto Cuore entrava nella fase di concretizzazione, si è iniziato a progettare e realizzare, sempre con il coinvolgimento delle diverse componenti, una proposta professionale innovativa, finalizzata ad ampliare il bagaglio terapeutico a disposizione del medico nel trattamento delle patologie cardiocerebrovascolari.

Il lavoro si è basato sull'ipotesi che l'introduzione nella pratica quotidiana di specifici comportamenti si configura come una vera e propria terapia specifica, a condizione che il comportamento prescritto sia di documentata efficacia, sia prescritto con una posologia personalizzata e se ne verifichi l'effettiva compliance.

Si è pertanto previsto di supportare l'attività con due strumenti di lavoro, appositamente progettati e realizzati: il "Ricettario" e il "Manuale per la prescrizione degli stili di vita", da utilizzare al momento dell'insorgenza o dell'aggravamento delle patologie individuate.

Se non esistono dubbi sui benefici degli stili di vita sani nel prevenire e mitigare le patologie croniche, si incontrano grandi difficoltà nel modificare gli stili di vita a livello individuale e, di conseguenza, è impresa difficile far introdurre modificazioni permanenti negli stili di vita dei pazienti.

Tale compito arduo, ma non impossibile, deve essere affrontato con determinazione e senza improvvisazioni da parte del medico, con adeguati supporti formativi e organizzativi: esso richiede capacità di comunicazione e relazione da parte dell'operatore sanitario, lo stabilirsi di un'alleanza terapeutica tra medico e assistito, la personalizzazione della prescrizione, la partecipazione attiva dell'assistito stesso, il monitoraggio e il rinforzo nel tempo.

Va in questo senso la scelta della ASL di Brescia di fornire ai medici uno strumento operativo da utilizzare nella pratica quotidiana: il "Ricettario degli stili di vita" per la prescrizione di corretti comportamenti alimentari e di attività fisica con il quale personalizzare per ciascun paziente le azioni necessarie a modificare gli stili di vita e le relative posologie.

Metodologia

Il "Ricettario" (Fig. 3) è concepito in perfetta analogia con quello in uso per la normale prescrizione di farmaci e prestazioni ma, nello specifico, prevede l'individuazione del problema clinico da trattare, l'obiettivo terapeutico da raggiungere, la puntuale posologia e modalità di "assunzione" della prescrizione terapeutica, qui vista come prescrizione nutrizionale, attività motoria, astensione dal fumo.

Inoltre, con la richiesta in calce della "firma dell'assistito, che si impegna a effettuare la terapia", la prescrizione si configura come un patto terapeutico tra medico e assistito, reso edotto e protagonista della gestione della propria condizione morbosa.

Il "Ricettario" è corredato dal "Manuale", che contiene elementi informativi teorici in tema di aderenza alla terapia, di relazione e di comunicazione con l'assistito, ma anche suggerimenti pratici per stimolare l'impegno del paziente a seguire le prescrizioni. Il medico viene così supportato nel produrre professionalmente, anche in considerazione delle peculiarità dell'assistito, una comunicazione efficace per ottenere l'aderenza terapeutica, sostenuta dalla motivazione del paziente a osservare le prescrizioni.

Una quindicina di MMG, tra gli animatori di formazione già coinvolti per la realizzazione del "Progetto Cuore", si è resa disponibile a una preliminare verifica di fattibilità.

A seguito dell'esito positivo, raccolte le osservazioni e ravvisata

ASL
azienda sanitaria locale
Brescia

TIMBRO MMG o SPECIALISTA

Per il signor signora Dante Alighieri

Affetto da Sovrapeso e dislipidemia

Con l'obiettivo terapeutico di ridurre Peso da 82kg a 78kg
(Indicare parametri)

Non fumatore ☒ ex fumatore ☐ fumatore ☐ n° sig./die;

Disposto a: smettere di fumare ☐ ridurre il fumo ☐ non cambiare abitudini sul fumo ☐

PRESCRIVO

1) Andare in bicicletta al lavoro

3) Non mangiare i formaggi dopo il pasto (eccetto la domenica)

4)

Controlli stabiliti: 04/01/2007 28/01/2007

data 28/12/2006 Firma del medico

Firma dell'assistito
(che si impegna ad effettuare la terapia)

DIARIO STILI DI VITA ADOTTATI

	1 <u>bicicletta</u>	2 <u>formaggi</u>	3 <u> </u>
L	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo=	<u>Buona attività fisica, difficoltà a limitare i formaggi</u>		
L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo=			
L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo=			

Indica i giorni in cui non li ha consumati

Figura 3.
Ricettario per la prescrizione degli stili di vita: esempio di compilazione.

L'opportunità di destinare elettivamente il "Ricettario" agli assistiti con primo riscontro/aggravamento di diabete, ipertensione, dislipidemia e sovrappeso (stimata in 1-3 soggetti a settimana per MMG), è stata prodotta la versione finale dei due strumenti. L'utilizzo del ricettario quale strumento professionale è stato quindi proposto ai MMG, che possono volontariamente avvalersene. Nel periodo settembre-novembre 2007 è stata realizzata un'iniziativa formativa per la diffusione di tali strumenti, replicata a livello distrettuale in 6 edizioni, cui hanno partecipato circa 500 MMG.

Primi risultati e valutazioni

L'iniziativa ha suscitato un vivo interesse benché si sia generato un vivace dibattito: in particolare, vi è per molti MMG il timore che tale strumento possa burocratizzare ulteriormente la relazione medico-paziente.

Nel corso del prossimo anno si prevede di verificarne l'utilizzo e le ricadute mediante confronto tra pari nei Gruppi di Miglioramento dei MMG.

Conclusioni

Il percorso formativo e informativo intrapreso dalla ASL di Brescia si è posto in linea con i dati di letteratura che hanno dimostrato come si riesca a raggiungere gli obiettivi solo quando i pazienti sono oggetto non di generiche raccomandazioni, ma di consigli specifici mirati alle loro esigenze.

L'iniziativa, attuata nel contesto locale, ha considerato intervento prioritario per raggiungere tale finalità il fattivo coinvolgimento degli operatori sanitari: nell'ottica di superare il diffuso modus operandi che privilegia a fronte della malattia il solo aspetto curativo farmacologico/chirurgico, si è considerato che ciascun operatore sanitario dovesse essere adeguatamente sensibilizzato, convinto e formato sul ruolo che anche corretti stili di vita hanno rispetto alla prevenzione e cura delle patologie croniche.

Con un capillare e strategico coinvolgimento di tutti gli operatori attivi nel territorio diventa quindi attuabile e possibile una convincente sensibilizzazione dei cittadini/pazienti che, resi coscienti, sono stimolati a partecipare attivamente alla gestione della propria salute.

Risulta di particolare interesse evidenziare che le azioni attuate con l'esperienza di Brescia, a fronte di una spesa contenuta,

possono preludere a ricadute sanitarie e gestionali di vaste proporzioni se si tiene in considerazione il considerevole numero di operatori e, a cascata, di cittadini coinvolti. Il sistema di monitoraggio messo in atto consentirà di verificare le ricadute effettive in termini di modificazione della sensibilità al problema, dei comportamenti e dei risultati di salute.

Si ringraziano gli operatori sanitari che, con il loro contributo, hanno consentito la realizzazione delle iniziative di promozione degli stili di vita.

Gruppo di progetto per la prevenzione e il disease management delle patologie croniche

Prof. Maurizio Castellano (Resp. D.H. II Medicina, "Spedali Civili", Brescia); Dott. Genesio Balestrieri (Resp. Laboratorio Servizio Reumatologia, "Spedali Civili", Brescia); Dott.ssa Simonetta Di Meo (Resp. Servizio Infermieristico, ASL Brescia); Prof. Francesco Donato (Resp. Servizio Epidemiologico, ASL Brescia); Dott. Raffaele Fariello (Resp. U.O. Medicina, P.O. Chiari); Prof. Aldo Lamberto (Psicologo consulente, ASL Brescia); Prof. Alberto Lanzini (Resp. S.S.D. Gastroenterologia, "Spedali Civili", Brescia); Prof.ssa Rosella Levaggi (Ordinario di Economia sanitaria, Dip. Scienze Economiche, Università di Brescia); Dott. Gerardo Medea (MMG, ASL provincia di Brescia); Dott. Piercarlo Pelizzari (MMG, ASL provincia di Brescia); Prof. Massimo Puoti (Resp. U.S. di Epato-logia Infettivologica, II Divisione Malattie Infettive, "Spedali Civili", Brescia); Dott. Enrico Radaeli (Resp. U.O. Medicina Generale, Istituto Clinico "Città di Brescia"); Dott. Sante Riva (Consulente Scientifico Cardiologia, C.C. Poliambulanza di Brescia); Dott. An-

gelo Rossi (MMG, ASL provincia di Brescia); Dott. Armando Rondoni (Resp. U.S. di Diabetologia, P.O. Leno-Manerbio); Dott. Andrea Salmi (Resp. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale "S. Orsola", Brescia); Dott. Erminio Tabaglio (MMG, ASL provincia di Brescia); Prof. Umberto Valentini (Resp. U.O. Diabetologia, "Spedali Civili", Brescia).

MMG animatori di formazione

Leonardo Ardigò, Giuseppe Belleri, Gianluca Bettini, Antonio Bravi, Ovidio Brignoli, Gino Fasoli, Giovanni Filippini, Piergiacomo Mantelli, Pietro Severo Micheli, Nicoletta Michelotti, Diego Misoni, Piergiorgio Muffolini, Giuseppe Pagliardi, Sergio Perini, Bruno Platto, Grazia Rinaldis, Giovanni Rolfi, Maria Savoldelli, Delia Tomasoni.

Bibliografia

- ¹ *Stili di vita salutari: educazione, informazione e comunicazione in eu-ropea*. Sintesi del Rapporto predisposto dalla Task Force del Ministero della Salute in preparazione del Semestre di Presidenza italiana (Milano, Palazzo Marino, 3-4 settembre 2003).
- ² WHO-Europe. *Public health action for healthier children and populations. The European health report 2005*. Copenhagen: WHO 2005.
- ³ Pacifici R, Pichini S, Pizzi E, Di Pucchio A, Mortali C, Faralli C, et al. *Fumo e televisione: indagine 2003*. Roma: Osservatorio Fumo, Alcol e Droga, Istituto Superiore di Sanità 2003.
- ⁴ Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. *Obesity - the new frontier of public health law*. N Engl J Med 2006;354:2601-10.
- ⁵ *La promozione dell'attività fisica. Linee guida della task force per i servizi preventivi di comunità*. <http://www.epicentro.iss.it>

Osteoporosi: diagnostica e terapia

Riassunto

Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente osteoporotico ha sostanzialmente due obiettivi: individuare i pazienti a elevato rischio di frattura e implementare interventi farmacologici e non per ridurre tale rischio. L'obiettivo finale, infatti, non deve essere quello di "trattare l'osteoporosi" che di fatto è un fattore di rischio, ma di ridurre il rischio di frattura del singolo individuo, essendo la frattura l'evento che conferisce rilevanza clinica all'osteoporosi.

Attraverso la valutazione dei fattori di rischio per frattura e osteoporosi, il clinico è in grado di identificare i pazienti a rischio da sottoporre all'esame densitometrico e ad esami sierologici. Successivamente, sulla base della densità ossea e della presenza di alcuni fattori di rischio più importanti in termini di predittività delle fratture, si potrà decidere circa la necessità di un intervento terapeutico.

Dal punto di vista terapeutico, grande importanza hanno gli interventi non farmacologici volti a modificare i fattori di rischio presenti, e la prescrizione di farmaci la cui efficacia nel ridurre il rischio di frattura sia comprovata da studi condotti con adeguato rigore scientifico e metodologico.

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo (microarchitettura) tali da determinare un aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura per traumi minimi o di entità moderata¹. L'evento che conferisce rilevanza clinica all'osteoporosi è quindi la frattura. Le fratture osteoporotiche hanno rilevanti implicazioni sociali, economiche e sanitarie, considerando che rappresentano una causa importante di morbidità, mortalità, perdita dell'autosufficienza e riduzione della qualità di vita nella popolazione generale e in particolare negli anziani².

L'obiettivo del percorso diagnostico-terapeutico nel paziente osteoporotico dovrà pertanto essere quello di identificare i soggetti a elevato rischio di frattura sui quali intervenire con interventi, farmacologici e non, rivolti a ridurre tale rischio.

Valutazione clinica del paziente: identificazione dei fattori di rischio per osteoporosi e fratture

La valutazione dei fattori di rischio per osteoporosi e frattura deve essere sempre il punto di partenza nella valutazione del paziente. Tale valutazione ha sostanzialmente due scopi: identificare i pazienti potenzialmente a rischio di bassa massa ossea su cui effettuare un esame densitometrico, e definire la soglia di intervento terapeutico. Tra numerosi fattori di rischio (Tab. I), alcuni, definiti "indipendenti dalla massa ossea", assumono particolare rilevanza, in quanto associati a elevato rischio di frattura indipendentemente dal valore di densità minerale ossea (DMO)³.

La perdita di massa ossea dipende soprattutto da fattori ormonali e metabolici legati alla menopausa e all'invecchiamento. Lo stile di vita, condizioni patologiche o terapie farmacologiche possono interagire con i primi facilitando l'insorgenza di osteoporosi e fratture⁴.

La Tabella I riporta i più noti e importanti fattori di rischio per bassa massa ossea e fratture.

**Andrea Giusti
Antonella Barone
Giuseppe Girasole*
Gerolamo Bianchi***

Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, E.O. Galliera, Genova; * Dipartimento Apparato Locomotore, ASL 3 Genovese, Genova

PAROLE CHIAVE

Osteoporosi • Fratture • Management

CORRISPONDENZA

ANDREA GIUSTI
andrea.giusti@galliera.it

Dal punto di vista clinico, i più importanti (perché associati a un forte aumento del rischio di fratture) sono riportati e brevemente descritti di seguito.

Tabella I. Fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture.

ETÀ*
FATTORI GENETICI
Sesso femminile
Etnia (europea)
Familiarità (fratture)*
COSTITUZIONE FISICA
Basso indice di massa corporea*
Perdita di peso
STILE DI VITA
Dieta carente di calcio e vitamina D
Scarsa attività fisica
Scarsa esposizione solare
Fumo di sigarette*
Abuso di alcol
CONDIZIONI CHE AUMENTANO IL RISCHIO DI CADUTA* (DISORDINI NEUROMUSCOLARI, IPOVEDENZA ECC.)
ANAMNESI POSITIVA PER FRATTURA DA FRAGILITÀ*
ELEVATO TURNOVER OSSEO*
CARENZA DI ORMONI SESSUALI
Menarca tardivo
Amenorrea secondaria
Menopausa precoce
CONDIZIONI PATOLOGICHE
Anoressia nervosa
Immobilizzazione prolungata
Malattie endocrine (iperparatiroidismo, ipertiroidismo, ipercortisolismo)
Malattie gastrointestinali (sindromi da malassorbimento)
Malattie reumatologiche (artrite reumatoide)
Trapianti d'organo
Malattie ematologiche (talassemia, mieloma)
FARMACI
Corticosteroidi*
Ormoni tiroidei
Inibitori dell'aromatasi
BASSA DENSITÀ MINERALE OSSEA

I parametri contrassegnati dall'asterisco identificano un gruppo di fattori di rischio per frattura definiti "fattori clinici indipendenti dalla densità minerale ossea". Il loro effetto pro-frattura, infatti, sarebbe largamente indipendente dal valore di densità ossea.

Età e sesso

L'età avanzata, così come il sesso femminile, rappresentano importanti fattori di rischio per osteoporosi e fratture. Dopo i 50 anni, il rischio di frattura raddoppia ogni 5 anni (per il femore ogni 10)^{3,5}. Questo effetto dell'età è il risultato di una serie di fenomeni spesso correlati ai processi di invecchiamento (riduzione della massa e deterioramento della qualità ossea, aumento della frequenza delle cadute).

In età matura le donne hanno una massa ossea inferiore rispetto agli uomini, e come conseguenza della menopausa possono precocemente sviluppare osteoporosi⁶.

Familiarità per frattura

I figli di genitori osteoporotici hanno un rischio maggiore e soprattutto le figlie di madri con anamnesi positiva per frattura di femore presentano un rischio doppio di subire la stessa frattura rispetto a donne con familiarità negativa⁷.

Fattori dietetici ed esposizione solare

Lo sviluppo ottimale dello scheletro dipende, come per il resto dell'organismo, da un apporto adeguato di vari nutrienti, tra cui calcio, fosforo e vitamina D. La carenza di calcio e vitamina D nella dieta e/o la minore esposizione solare (anziani ospedalizzati o istituzionalizzati) favoriscono la perdita ossea legata all'età dovuta all'ipovitaminosi D e all'iperparatiroidismo secondario⁸.

Costituzione fisica

Un altro importante fattore di rischio per frattura è rappresentato dal basso indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]). I soggetti con BMI (rapporto peso/altezza²) < 19 kg/m², o peso < 58 kg risultano più esposti a osteoporosi e fratture⁹. La magrezza si associa infatti a una minore stimolazione meccanica dello scheletro e minore formazione periferica di estrogeni dopo la menopausa. Il ridotto spessore dei tessuti molli, inoltre, diminuisce l'attenuazione dell'impatto in caso di caduta.

Fumo

Il fumo rappresenta un fattore di rischio per osteoporosi in entrambi i sessi, ma soprattutto nelle donne. Rispetto alle non fumatrici, nelle donne che fumano la massa ossea è mediamente più bassa (di circa il 5-10%) e il rischio di frattura è 2-3 volte maggiore¹⁰.

Precedenti fratture

I soggetti che hanno subito una frattura osteoporotica presentano un rischio maggiore di subire nuove fratture. Questo fenomeno è indipendente dalla riduzione della massa ossea: in altre parole, a parità di riduzione della massa ossea il rischio di una persona con fratture è superiore (almeno 4-5 volte) a quello di una persona senza fratture¹¹.

L'esame densitometrico

Poiché l'osteoporosi è asintomatica fino alla sua manifestazione clinica (frattura da fragilità), la misurazione della DMO con le tecni-

che di misurazione densitometrica e l'attenta valutazione dei fattori di rischio sono gli strumenti essenziali per identificare i soggetti a rischio di frattura da trattare farmacologicamente^{13 12}.

La misurazione della DMO con la densitometria ha quindi un ruolo importante nella valutazione clinica del paziente e trova i seguenti impieghi^{12 13}:

- **diagnosi:** consente la diagnosi di bassa massa ossea ovvero osteoporosi secondo le categorie diagnostiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);
- **prognosi:** è in grado di fornire la migliore stima del rischio di frattura e permette di prendere decisioni di rilevanza clinica sull'opportunità di un eventuale trattamento;
- **monitoraggio:** può essere utilizzata nel monitoraggio.

Attualmente l'OMS considera, per le donne di razza bianca, 4 categorie diagnostiche basate sul *T-score* (numero di deviazioni standard al di sotto della densità media rilevata in donne giovani e sane) riportate nella Tabella II.

Secondo l'orientamento attuale della comunità scientifica internazionale, l'esame densitometrico non deve essere utilizzato come tecnica di screening, ma in modo selettivo in presenza dei fattori di rischio per osteoporosi sopra menzionati oppure in precise situazioni cliniche quali evidenza radiologica di osteopenia e/o deformità vertebrali o riduzione significativa della statura. Nelle donne con età > 65 anni si consiglia invece di eseguire sempre una densitometria di controllo indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio. Nel sesso maschile prevalgono le forme di osteoporosi secondaria, pertanto vi è indicazione all'esame densitometrico in presenza di situazioni cliniche a elevato rischio di frattura (Tab. I) o nell'anziano fragile^{12 13}.

La valutazione sierologica

In tutti i soggetti che presentano una situazione di ridotta DMO o elevata fragilità scheletrica (frattura dopo trauma minimo) è necessario escludere la possibilità di una forma secondaria attraverso alcuni semplici esami di laboratorio di primo livello¹². Tali esami, poco costosi e ampiamente disponibili sono: calcemia, fosforemia, velocità di eritrosedimentazione (VES), emocromo, elettroforesi, creatinina, gamma-glutamiltanspeptidasi, transaminasi, ormone paratiroideo (PTH), ormone tiro-stimolante (TSH) e calciuria delle 24 ore. Nell'osteoporosi postmenopausale o senile tali esami sono spesso normali. Eventuali alterazioni sierologi-

Tabella II. Categorie diagnostiche dell'OMS per la diagnosi densitometrica di osteoporosi.

CATEGORIA DIAGNOSTICA	T-SCORE
Normalità	-1 < DMO < +2,5
Osteopenia	-2,5 < DMO < -1
Osteoporosi	DMO < -2,5
Osteoporosi conclamata	DMO < -2,5 + frattura

Le 4 categorie diagnostiche si basano sul *T-score*, che rappresenta il numero di deviazioni standard al di sopra o al di sotto della densità minerale ossea (DMO) media rilevata in donne giovani e sane.

che o la presenza di segni e sintomi sospetti per forme secondarie (ad es. disfunzione erettile) possono richiedere esami più approfonditi in rapporto al sospetto diagnostico (secondo livello): 25OHD₃, ormoni sessuali, fosfatasi alcalina totale o ossea, marcatori di riassorbimento osseo.

Trattamento dell'osteoporosi: prevenzione delle fratture

Un razionale approccio al paziente affetto da osteoporosi a rischio di frattura deve considerare misure farmacologiche e non farmacologiche. Le seconde, di non minore rilevanza, devono essere rivolte alla correzione di fattori di rischio modificabili e alla riduzione del rischio di caduta¹².

È necessario inoltre sottolineare come il medico, nella scelta del trattamento farmacologico, debba porre la sua attenzione non solo e non tanto sull'effetto sulla DMO della terapia, ma soprattutto sulla capacità che ha un farmaco di ridurre il rischio di frattura. Questo perché l'obiettivo non deve essere quello di "trattare l'osteoporosi", ma di ridurre il rischio di frattura del singolo individuo.

Misure non farmacologiche

Calcio

È necessario valutare e normalizzare sempre l'apporto di calcio dietetico. Se l'apporto calcico con la dieta è insufficiente, sono consigliabili supplementi con sali di calcio. La dose giornaliera raccomandata varia a seconda dell'età, ma è generalmente compresa tra 1000-1500 mg¹².

Vitamina D

Il mantenimento di un adeguato status di vitamina D è di cruciale importanza, non solo in quanto la carenza di vitamina D favorisce lo sviluppo di osteoporosi (e, nelle forme più severe, di osteomalacia) in relazione alla comparsa iperparatiroidismo secondario, ma soprattutto perché la persistenza di ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario può ridurre l'efficacia dei bisfosfonati^{8 14}.

Per mantenere un apporto adeguato di vitamina D è raccomandata una supplementazione quotidiana di colecalciferolo fino a 400 UI nei giovani adulti e tra 600-1000 UI negli anziani. La somministrazione di dosi di vitamina D sino a 2000 unità/die (anche dosi deposito) è priva di effetti collaterali e ha costi molto contenuti. L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D non è indicato per la prevenzione/trattamento dell'ipovitaminosi D ed è appropriato solo in casi selezionati (insufficienza renale). Per quanto riguarda invece la correzione di uno stato di iperparatiroidismo secondario, non vi sono ad oggi adeguate evidenze su quale sia il trattamento più rapido, sicuro ed economico^{12 14 15}.

Attività fisica

L'esercizio fisico sotto carico favorisce lo sviluppo osseo nei giovani e può rallentare la perdita ossea nei soggetti anziani anche con attività a basso impatto come il cammino. Inoltre, l'esercizio regolare, migliorando forza muscolare, agilità e mobilità, può prevenire le cadute¹².

Stile di vita

È utile consigliare una limitazione o cessazione dell'abitudine al fumo e un uso moderato di alcolici ¹².

Cadute

L'intervento sulle cadute deve essere, particolarmente nell'anziano fragile, multidisciplinare e rivolto alla riduzione del rischio di caduta e dell'effetto dell'impatto sui tessuti ossei.

Si deve pertanto considerare e correggere l'effetto negativo dei fattori ambientali (scarsa illuminazione, pavimenti scivolosi, tappeti) e individuali (etilismo, uso di farmaci ipnotici sedativi, antiipertensivi, alterazioni della vista e dell'udito, ipotonia muscolare ecc.) che aumentano le probabilità di caduta ¹².

La maggior parte delle fratture del femore dipende da una caduta laterale. Un possibile mezzo per attenuare l'impatto di questo tipo di caduta è l'uso di protettori esterni dell'anca ¹⁶.

Misure farmacologiche

Per quanto riguarda la scelta terapeutica il medico deve affidarsi a farmaci la cui efficacia nel ridurre il rischio di frattura (vertebrale, non-vertebrale e femorale) sia comprovata da studi condotti con adeguato rigore metodologico e scientifico e per i quali sia noto il rapporto costo/beneficio (Tab. III).

Una terapia farmacologica ideale per l'osteoporosi dovrebbe ridurre l'incidenza di nuove fratture, stabilizzare e aumentare la massa ossea, positivamente il bilancio tra riassorbimento e neoformazione, essere priva di importanti effetti collaterali ossei e sistemici, garantire una buona compliance da parte del paziente, presentare un rapporto costo/beneficio accettabile.

Recentemente è stata proposta una classificazione dei farmaci per l'osteoporosi che si basa sul loro effetto principale sulle unità di rimodellamento osseo ¹⁷:

- *farmaci anti-catabolici*: in grado di incrementare la robustezza dell'osso riducendo il rimodellamento e preservando la microarchitettura (ad es. bisfosfonati);
- *farmaci anabolizzanti*: in grado di incrementare la robustezza dell'osso aumentando il rimodellamento e positivamente il bilancio tra riassorbimento e neoformazione (ad es. teriparatide).

Calcio e vitamina D

Ad oggi non esistono studi convincenti che dimostrino l'efficacia della monoterapia con calcio o vitamina D (e suoi metaboliti) nel ridurre il rischio di frattura da fragilità. L'utilizzo di vitamina D₃ associata a dosi adeguate di calcio ha dimostrato tuttavia di ridurre significativamente le fratture del femore nei soggetti anziani istituzionalizzati e le fratture cliniche non vertebrali in anziani normali ¹⁸.

Considerando la frequente ridotta esposizione al sole degli anziani e lo scarso apporto con la dieta (il latte in Italia, a differenza di altri paesi, non è addizionato con vitamina D), questo tipo di terapia risulta essere particolarmente efficace nei pazienti anziani in cui il deficit di vitamina D si accompagna spesso a iperparatiroidismo secondario ⁸. È necessario comunque sottolineare che in assenza di tali stati carenziali è indicato supplementare con calcio e vitamina D i soggetti in trattamento con farmaci antitumorali o anabolizzanti.

Bisfosfonati

I bisfosfonati sono ad oggi i più potenti inibitori del riassorbimento osseo. Essi si legano elettivamente ai cristalli di idrossiapatite e inibiscono l'attività osteoclastica. In generale presentano un buon profilo di sicurezza e tollerabilità ¹²⁻¹⁹.

Alendronato e risedronato

Entrambi hanno ampia documentazione di efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali e non (femore incluso) in donne in post-menopausa con osteoporosi. Si sono dimostrati efficaci anche nel trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi e nel maschio. Uno studio testa a testa ha recentemente evidenziato la superiorità dell'alendronato in termini di incremento di DMO e riduzione del turnover osseo ¹⁹.

Ibandronato

È un farmaco disponibile in formulazione sia orale sia endovenosa che ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali ¹⁹.

Tabella III. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e livelli di evidenza.

FARMACO	DMO	FX-VERTEBRALI	FX-NON-VERTEBRALI	FX-FEMORE
Alendronato	1a	1a	1b	1a
Risedronato	1a	1a	1b	1a
Ibandronato	1a	1a	1b	//
Zoledronato	1a	1a	1a	1a
Paratormone	1a	1a	//	//
Teriparatide	1a	1a	1a	//
Ranelato di Stronzio	1a	1a	1b	1b
Raloxifene	1b	1b	//	//
Terapia Ormonale Sostitutiva	1a	1a	1a	1b

La tabella riporta i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture descritti nel testo con i relativi livelli di evidenza scientifica per quel che riguarda la capacità di incrementare la densità minerale ossea (DMO), di ridurre il rischio di fratture vertebrali (Fx-Vertebrali), non vertebrali (Fx-Non-Vertebrali) e di femore (Fx-Femore).

Zoledronato

È il più potente bisfosfonato attualmente in commercio. Lo zoledronato ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore quando somministrato per via endovenosa una volta l'anno ¹⁹.

Terapia ormonale sostitutiva

Dopo la menopausa, la terapia ormonale sostitutiva previene la perdita di massa ossea. I dati epidemiologici suggeriscono che la terapia sostitutiva riduce l'incidenza di fratture vertebrali e di femore. A causa tuttavia dei possibili e gravi effetti negativi a lungo termine (cardiovascolari, cerebrovascolari e oncologici) non trova più indicazione primaria il suo utilizzo per la prevenzione delle fratture ^{12 20}.

Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

I composti di questa classe hanno un effetto estrogeno-simile a livello di alcuni tessuti-bersaglio (osso in particolare) ed effetti antagonisti su altri (utero, mammella). Il raloxifene, attualmente l'unico SERM disponibile in commercio, ha dimostrato di ridurre le fratture vertebrali ¹².

Ormone paratiroideo (PTH) e teriparatide

Il primo è un analogo del PTH 1-84, mentre il secondo è un frammento (1-34) del PTH. Sono per definizione farmaci anabolizzanti. Entrambi hanno dimostrato in trial randomizzati e controllati di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali ^{12 21}. A causa del costo, degli effetti collaterali e delle controindicazioni, il loro utilizzo è limitato a soggetti selezionati con osteoporosi severa.

Ranelato di stronzio

Viene considerato un farmaco ad azione mista anabolizzante e anti-catabolica. Due studi randomizzati e controllati ne hanno dimostrato l'efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali. In un'analisi *post hoc* si è evidenziata anche una riduzione del rischio di frattura del femore nelle donne trattate ^{22 23}.

Conclusioni

Le fratture da fragilità riconoscono una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori incrementano il rischio fratturativo riducendo la DMO, altri agendo in modo indipendente dalla DMO (Tab. I). Tra i numerosi fattori associati al rischio di frattura solo alcuni presentano un elevato livello di evidenza in termini di predittività del rischio di frattura e sono: la ridotta massa ossea, l'età, la familiarità per fratture, un basso BMI, una precedente frattura da fragilità e l'uso cronico di corticosteroidi. Da questa evidenza deriva che se la misurazione della DMO è adeguata per la diagnosi densitometrica di osteoporosi (soglia diagnostica), non è però sufficiente da sola per identificare i soggetti a rischio di frattura (soglia terapeutica). Pertanto, come suggerito dalle linee guida internazionali, la corretta identificazione del paziente a rischio da trattare farmacologicamente deve basarsi sempre sulla valutazione della DMO e dei fattori di rischio "indipendenti" per frattura.

Bibliografia

- 1 Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch HA, Genant HK, Genant C, et al. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1993;94:646-50.
- 2 Johnell O, Kanis JA. *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*. Osteoporos Int 2006;17:1726-33.
- 3 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. Osteoporos Int 2007;18:1033-46.
- 4 Manolagas SC. *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*. Endocr Rev 2000;21:115-37.
- 5 Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. *The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)*. Osteoporos Int 2006;17:565-74.
- 6 Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. *Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women*. J Clin Invest 1996;97:14-21.
- 7 Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. *A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis*. Bone 2004;35:1029-37.
- 8 Lips P. *Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications*. Endocr Rev 2001;22:477-501.
- 9 De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. *Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis*. Osteoporos Int 2005;16:1330-8.
- 10 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. *Smoking and fracture risk: a meta-analysis*. Osteoporos Int 2004;16:155-62.
- 11 Kanis JA, De Laet C, Delmas P, Garnero P, Johansson H, Johnell O, et al. *A meta-analysis of previous fracture and fracture risk*. Bone 2004;35:375-82.
- 12 Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. CMAJ 2002;167(Suppl.10):1-34.
- 13 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA 2001;285:785-95.
- 14 Barone A, Giusti A, Pioli G, Girasole G, Razzano M, Pizzonia M, et al. *Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial*. J Am Geriatr Soc 2007;55:752-7.
- 15 Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. *The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective*. Am J Clin Nutr 2007;85:649-50.
- 16 Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Järvinen M, et al. *Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector*. N Engl J Med 2000;343:1506-13.
- 17 Riggs BL, Parfitt AM. *Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling*. J Bone Miner Res 2005;20:177-84.

- ¹⁸ Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2005;293:2257-64.
- ¹⁹ Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. *Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. Osteoporos Int 2008 (in press).
- ²⁰ Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002;288:321-33.
- ²¹ Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al.; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. *Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007;146:326-39.
- ²² Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 2004;350:459-68.
- ²³ Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. *Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816-22.

1. Non è un importante fattore di rischio per frattura:

- a. età
- b. basso indice massa corporea
- c. consumo moderato di alcol
- d. ridotta densità minerale ossea
- e. uso cronico di corticosteroidi

2. È sempre indicato eseguire un esame densitometrico:

- a. nelle donne dopo la menopausa per screening
- b. prima di valutare la presenza di fattori di rischio
- c. nelle donne dopo i 65 anni o con fattori di rischio per frattura
- d. negli atleti

3. La scelta dei soggetti a rischio di frattura da trattare farmacologicamente (soglia terapeutica) si deve basare:

- a. sul valore di densità minerale ossea
- b. sulla valutazione dei fattori di rischio
- c. sull'età della menopausa
- d. sulla densità ossea e sui fattori di rischio clinici indipendenti per frattura
- e. sul referto radiologico (rx tradizionale) di osteopenia

4. Quale delle seguenti affermazioni sui bisfosfonati è corretta?

- a. sono potenti inibitori del riassorbimento osseo
- b. hanno un basso profilo di sicurezza e tollerabilità
- c. riducono il rischio di frattura
- d. hanno un effetto estrogeno-simile sull'osso
- e. risposta a e c
- f. risposta b e c

5. Nel management del paziente a rischio di frattura è importante:

- a. intervenire sui fattori di rischio per cadute
- b. limitare al massimo l'attività fisica per evitare situazioni potenzialmente a rischio di trauma
- c. consigliare un adeguato apporto di calcio e vitamina D
- d. ridurre l'apporto di grassi alimentari
- e. risposte a e d

La fisiopatologia del GLP-1

Vito Borzi
Marco A. Comaschi*

I Divisione di Medicina,
Azienda Ospedaliera Universitaria
"Vittorio Emanuele, Ferrarotto,
S. Bambino", Catania;

* U.O. Medicina Interna, Dipartimento
di Emergenza e Accettazione,
Azienda Ospedale Università
"San Martino", Genova

PAROLE CHIAVE

Incretine • GLP-1 • Diabete

CORRISPONDENZA

VITO BORZI
vitoborzi@interfree.it

L'effetto incretinico

Nell'ultimo decennio l'interesse verso il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) è enormemente cresciuto; infatti, dal 1930, epoca della definizione delle incretine, al 1992, si possono contare soltanto 145 pubblicazioni sull'argomento, mentre se consideriamo l'ultimo decennio il numero è più che decuplicato.

L'effetto incretinico gioca un ruolo importante nella regolazione del metabolismo glucidico del soggetto normale. L'ingestione di carboidrati causa il rilascio da parte dell'intestino di alcune sostanze che aumentano la secrezione insulinica, oltre il normale rilascio determinato dallo stesso glucosio. Infatti, se si confronta la risposta insulinica o del peptide-C a un carico orale o endovenoso di glucosio, che comportino però lo stesso valore glicemico ematico, si può notare che dopo somministrazione orale di glucosio si ha una maggiore secrezione insulinica. È questo il risultato dell'effetto incretinico¹ (Fig. 1), ed è stato quantificato che questo effetto è responsabile del 50-70% della risposta insulinica a un carico orale di glucosio². Quindi una ridotta funzione incretinica potrebbe causare importanti iperglicemie postprandiali.

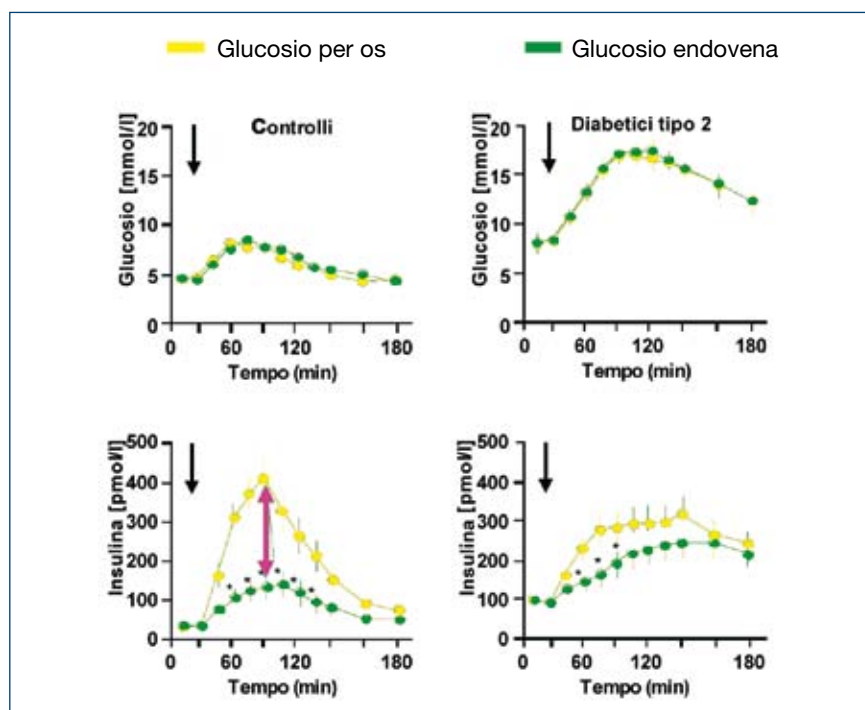


Figura 1.
Effetto incretinico.

per merito dell'interesse suscitato dalle incretine, ha risvegliato l'attenzione degli studiosi. A causa della contemporanea stimolazione della secrezione insulinica e inibizione di quella del glucagone, il rapporto tra questi due ormoni, a livello portale, aumenta, per cui si riduce la produzione epatica di glucosio e di conseguenza anche la glicemia. Comunque, poiché come già detto l'azione del GLP-1, sia sulla secrezione insulinica sia su quella del glucagone, è glucosio-dipendente, man mano che la glicemia tende a scendere anche il loro rapporto a livello portale tende a normalizzarsi; di conseguenza, la produzione epatica di glucosio riprende e la glicemia non scende ulteriormente¹⁰. Questo meccanismo potrebbe essere molto efficace nei diabetici di tipo 2 che presentano inadeguata secrezione insulinica e iperglicagonemia per ottenere una normalizzazione dei loro valori glicemici. L'importanza dell'inibizione della secrezione di glucagone sull'abbassamento della glicemia nei diabetici è forse ancora meglio dimostrata dagli studi effettuati infondendo GLP-1 in pazienti che richiedevano insulina perché non avevano più alcuna capacità residua secretoria. In questi pazienti il GLP-1 aveva una buona attività ipoglicemizzante, nonostante un'assente risposta del peptide-C, a dimostrazione che l'effetto sull'abbassamento della glicemia era mediato esclusivamente dall'inibizione della secrezione glucagonica¹¹.

Effetti gastrointestinali

Un altro importante effetto del GLP-1 è quello di inibire la secrezione e la motilità gastrointestinale, rallentando in tal modo lo svuotamento gastrico¹². Questo effetto è oltremodo desiderabile nei pazienti diabetici, perché il rallentato svuotamento dello stomaco riduce le escursioni glicemiche post-prandiali. L'importanza clinica di questo dato nel trattamento del diabete è stato evidenziato dall'uso di un altro potente inibitore gastrico, l'amilina. Inoltre, il GLP-1 riduce l'appetito e l'ingestione di cibo, com'è stato documentato in soggetti normali, diabetici e obesi. Quest'ultimo effetto potrebbe favorire la perdita di peso che, in pazienti diabetici di tipo 2, sarebbe un target di non poca importanza.

Effetti cerebrali

Nel cervello, specie nei nuclei ipotalamici, sono presenti recettori per il GLP-1. Ma poiché il GLP-1 prodotto perifericamente non può arrivare direttamente alle aree cerebrali per l'impermeabilità della barriera ematoencefalica, questi recettori sono probabilmente il target per il GLP-1 prodotto in neuroni il cui corpo cellulare risiede nel nucleo del tratto solitario e le cui fibre si proiettano fino all'ipotalamo. Infatti, la somministrazione di GLP-1 intracerebrale determina l'inibizione dell'assunzione di cibo, funzionando in tal modo come un regolatore del senso della sazietà¹³.

Effetti cardiovascolari

Il cuore ha dimostrato di possedere recettori per il GLP-1 e topi *knockout* per il recettore del GLP-1 hanno una ridotta contrattilità del ventricolo sinistro e della funzione diastolica. Se si somministra GLP-1 a cani con cardiomiopatia dilatativa, si assiste a un significativo incremento della funzione contrattile del ventricolo sinistro con miglioramento di tutti i parametri emodinamici.

Il GLP-1 ha dimostrato possedere sugli animali anche effetti preventivi e di protezione sull'ischemia. Infatti, se si somministra l'incertina prima di provocare un evento ischemico, si assiste alla riduzione della zona necrotica. Allo stesso modo, negli uomini con infarto del miocardio e frazione di eiezione < 40%, sottoposti ad angioplastica primaria, l'infusione di GLP-1, associata a quella di glucosio-insulina-potassio, migliora in maniera significativa rispetto ai controlli la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, nonché tutti i parametri ecocardiografici di motilità di parete, e questo indipendentemente dalla localizzazione dell'infarto miocardico acuto e della storia di diabete. L'effetto positivo potrebbe essere dovuto alle proprietà insulinotropica e insulinomimetica dell'incertina, che faciliterebbe l'*uptake* del glucosio o al miglioramento della disfunzione endoteliale che il GLP-1 ha dimostrato di poter provocare in diabetici con coronaropatia stabile¹⁴.

Interrelazioni tra GIP e GLP-1

A questo punto sorge spontanea la domanda: ma perché esistono due ormoni con le stesse funzioni? Il GIP probabilmente è secreto nella parte alta del piccolo intestino, mentre il GLP-1 viene secreto nella parte bassa, dove maggiore è la concentrazione di cellule L. Quindi, pasti piccoli e costituiti da nutrienti rapidamente assorbiti attiveranno il GIP, mentre pasti più abbondanti e costituiti da nutrienti più complessi attiveranno il GLP-1. Tale ipotesi sembrerebbe avvalorata da alcuni studi che hanno utilizzato l'acarbosio, che come è noto ritarda la digestione e l'assorbimento dei nutrienti nel tratto intestinale alto, spostando il tutto alla parte bassa dell'intestino. Dopo tale farmaco, infatti, si ha riduzione della secrezione di GIP e aumento della secrezione del GLP-1, e questa potrebbe anche essere una spiegazione dell'azione terapeutica del farmaco stesso. Ma, di contro, altri esperimenti hanno negato tale ipotesi; infatti, alcuni volontari sono stati intubati con sondini che arrivavano al duodeno oppure fino all'ileo, per vedere se c'era una risposta selettiva della secrezione incretinica. Sorprendentemente la somministrazione di glucosio forniva un'identica risposta di secrezione del GIP e del GLP-1, indipendentemente dalla sede in cui arrivava lo zucchero. Questo dato è stato spiegato con il fatto che le cellule produttrici delle due incretine si trovano lungo tutto il piccolo intestino e che, da studi recenti, sembra esistano cellule che producono entrambe le sostanze, solo che diversa è la concentrazione con cui queste vengono secrete. Infatti, mentre la concentrazione del GIP può incrementare fino a qualche centinaio di pmol/l, la concentrazione di GLP-1 raramente supera i 50 pmol/l. Entrambe le incretine vengono rapidamente metabolizzate e inattivate dall'enzima *dipeptidil-peptidase IV* (DPP-IV), che si trova distribuito in maniera ubiquitaria in tutto l'organismo e che svolge diverse azioni. L'enzima opera un clivaggio di un dipeptide dalla parte N terminale della molecola, determinandone così l'inattivazione. Questo enzima si trova sia nel plasma sia adeso alla superficie dell'endotelio, cosicché la conversione può avvenire sia all'interno dei vasi, sia nel passaggio nei vari organi e tessuti. I due ormoni differiscono in maniera sostanziale per quanto riguarda la loro sensibilità al DPP-IV: mentre solo il 10-20% del GLP-1 esogeno sopravvive

nella sua forma intatta, contro circa il 50% del GIP infuso. Di conseguenza, l'emivita del GIP è di circa 7 minuti, mentre quella del GLP-1 è di soli pochi secondi. Una chiara implicazione di quanto sopra detto è che il GLP-1 deve avere esercitato il suo effetto prima che venga inattivato, cioè direttamente nel luogo di produzione. E allora, come si possono spiegare i suoi effetti sistemici? L'ipotesi è che appena prodotto, il GLP-1 interagisce con neuroni sensori afferenti e che quindi la maggior parte dei suoi effetti siano esercitati in maniera riflessa. Numerosi studi, infatti, supportano questa affermazione, inclusi quelli di deafferentazione che causano una perdita dell'effetto inibitorio del GLP-1 sullo svuotamento gastrico, studi in cui l'impulso era situato nel tronco vagale dopo somministrazione di GLP-1 nei ratti. Si può quindi ragionevolmente pensare che, fisiologicamente, un'importante parte dell'attività del GLP-1 endogeno sia esercitata attraverso fibre nervose sensitive afferenti al cervello e che modulano fibre efferenti, probabilmente vagali, che regolano a loro volta la secrezione gastrointestinale, la motilità, così come la secrezione pancreatica¹⁵.

Questa peculiarità di inattivazione delle incretine comporta grossi problemi nel metodo di dosaggio utilizzato, a seconda che si dosi l'ormone in toto, oppure i suoi metaboliti. I risultati ottenuti possono essere molto diversi, specie per quanto riguarda la valutazione della loro secrezione.

La seconda domanda che sorge spontanea, a questo punto, è: quale dei due ormoni è più potente a stimolare la secrezione insulinica dopo un pasto? Alcuni autori hanno riportato un'equipotenza, mentre altri hanno trovato il GLP-1 da 3 a 5 volte più potente rispetto al GIP. Uno studio condotto in maniera molto elegante, in cui venivano valutati i due ormoni a concentrazioni fisiologiche e in condizioni glicemiche da simulare una situazione prandiale, ha dimostrato che i due ormoni hanno un simile effetto insulinotropico a concentrazioni di glicemia paragonabili al digiuno o appena elevati, mentre se la glicemia è più elevata il GLP-1 sembra avere una maggiore azione, per cui si può concludere che nel soggetto normale entrambi gli ormoni contribuiscono all'effetto incretinico e che anzi sembrano agire in modo additivo¹⁶.

La funzione incretinica nel diabete

Visto che sia il GIP sia il GLP-1, anche se presentano delle caratteristiche diverse (Tab. I), sono responsabili dell'effetto incretinico nei soggetti normali, vediamo adesso di analizzare quello che succede nei diabetici di tipo 2. Per quanto riguarda il GIP, vi sono numerose pubblicazioni al riguardo, ma non esiste univocità di interpretazione. Infatti, sono stati riportati sia aumenti sia riduzioni della sua secrezione nei soggetti con diabete di tipo 2. Molti di questi dati contrastanti possono essere dovuti, come detto prima, al metodo di dosaggio utilizzato. Se si guardano i risultati, separati da questo fattore confondente, sembrerebbe che nel diabete la secrezione del GIP sia normale o solo leggermente diminuita. In un recente studio effettuato in diabetici di tipo 2 che coprivano un ampio spettro clinico della malattia, Toft-Nielsen et al. hanno trovato livelli del GIP a digiuno e postprandiali quasi normali e senza alcuna correlazione con i parametri metabolici, mentre era notevolmente depressa la secrezione del GLP-1¹⁷ (Fig. 3). In un altro studio effettuato su un piccolo numero di gemelli identici, discordanti però per il diabete, la risposta del GLP-1 era inferiore nei gemelli con diabete. Inoltre, in parenti di primo grado di pazienti diabetici, i profili di risposta del GLP-1 erano perfettamente normali. Tutte queste osservazioni indicano probabilmente che l'alterata secrezione del GLP-1 è una conseguenza piuttosto che la causa del diabete, e che questo è forse responsabile dell'alterato effetto incretinico che si ha nel diabete di tipo 2. Un'altra sostanziale differenza che è stata riscontrata tra le due incretine nel diabete di tipo 2 è l'effetto che la somministrazione di queste due sostanze provoca sulla secrezione insulinica. Nauck et al. hanno dimostrato che mentre la risposta secretiva insulinica alla somministrazione ev di GIP era quasi assente, questa era invece perfettamente conservata se si infondeva GLP-1¹⁸. È stata poi studiata la risposta ad alte dosi di queste due incretine nei diabetici durante un *clamp* iperglicemico. L'infusione di GLP-1 era in grado di restaurare la fase tardiva della risposta insulinica al glucosio, che era quasi assente in questi pazienti, a valori sovrapponibili a quelle dei soggetti non diabetici e di inibire la secrezione glucagonica che era persa in questi pazienti. In altri

Tabella I. Proprietà e azioni biologiche del GIP e del GLP-1.

GIP	GLP-1
Rilasciato dalle cellule K del duodeno	Rilasciato dalle cellule L dell'ileo e del colon
Inattivazione da parte delle DPP-IV	Inattivazione da parte del DPP-IV
Stimola la secrezione insulinica	Stimola la secrezione insulinica
Minimo effetto sullo svuotamento gastrico	Inibisce la secrezione gastrica
Nessun effetto sulla secrezione di glucagone	Inibisce la secrezione di glucagone
Nessun effetto sull'ingestione di cibo e sul peso corporeo	Inibisce l'introito di cibo e riduce il peso corporeo
Promuove la proliferazione delle cellule beta	Promuove la proliferazione delle cellule beta
Riduce l'apoptosi delle cellule beta	Riduce l'apoptosi delle cellule beta
Normale secrezione nei diabetici	Ridotta secrezione di GLP-1 nei diabetici
Ridotta risposta insulinica all'infusione di GIP nei diabetici tipo 2	Conservata risposta al GLP-1 nei diabetici

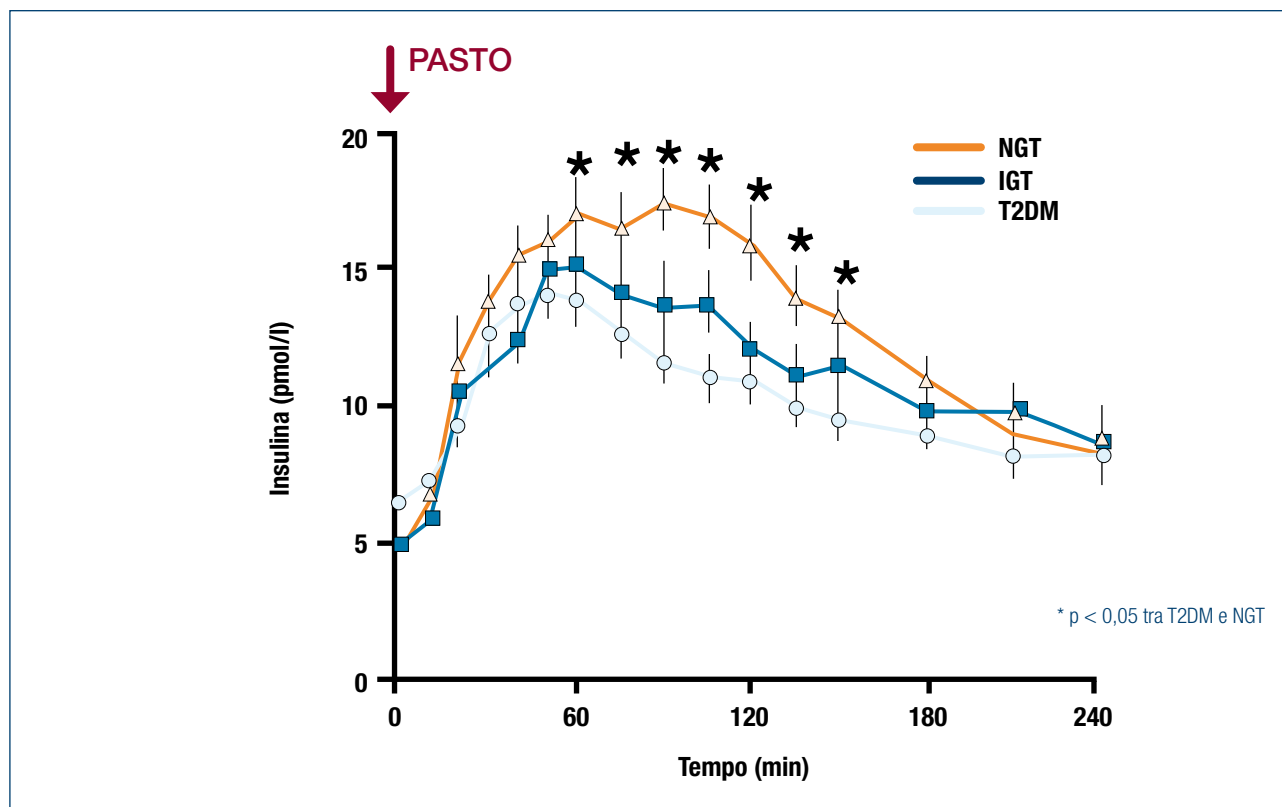


Figura 3.

I livelli di GLP-1 post prandiali sono ridotti nei soggetti con IGT e con diabete.

termini, dopo GLP-1 i soggetti diabetici mostravano una risposta insulinica perfettamente normale allo stimolo glicidico, cosa che invece non avveniva dopo infusione di GIP (Fig. 4). Una ridotta capacità insulinotropica al GIP è stata poi riscontrata nel 50% dei parenti di primo grado di pazienti diabetici, a indicare quindi che il difetto della risposta al GIP potrebbe essere probabilmente primario e geneticamente determinato, anche se studi più recenti farebbero propendere per l'ipotesi che il difetto di risposta al GIP sia una conseguenza del diabete stesso. Alla fine si può quindi sintetizzare che nel diabete mellito tipo 2 ci troviamo di fronte a una diminuita secrezione di GLP-1, ma con normale risposta insulinica alla sua infusione, mentre il GIP che invece è regolarmente secreto (o appena diminuito), presenta una ridotta risposta insulinotropica alla sua infusione.

Il GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2

Mentre la mancata efficacia del GIP nel restaurare la secrezione insulinica nei soggetti diabetici ne preclude il suo uso clinico, tutte le caratteristiche positive del GLP-1 (stimolazione della secrezione insulinica, inibizione di quella glucagonica, stimolazione di tutte le tappe della biosintesi insulinica, riduzione dell'apoptosi beta-cellulare, rallentato svuotamento gastrico e diminuzione dell'appetito), fanno di questa incretina un candidato ideale quale

farmaco per la terapia del diabete mellito di tipo 2. In verità, fin dal 1993 uno studio ha mostrato come l'infusione endovenosa di GLP-1 poteva normalizzare completamente la glicemia in pazienti con diabete di tipo 2, sia a digiuno¹⁰, sia dopo il pasto¹⁹. Però, alla sospensione dell'infusione, i valori glicemici si innalzavano immediatamente a valori identici al gruppo di controllo con infusione salina. Infatti, il problema più grosso per l'utilizzazione del GLP-1 come agente terapeutico è la sua rapida degradazione e inattivazione che ne comporta un'emivita di 1-2 minuti. Zander ha deciso di impiegare un microinfusore per somministrare sottocute in maniera continua il GLP-1 (o soluzione salina come placebo) per un periodo di 6 settimane in un gruppo di diabetici di tipo 2, obesi e in scarso controllo metabolico. Dopo tre settimane di *wash-out*, 20 pazienti sono stati sottoposti all'infusione sottocutanea continua di GLP-1 o soluzione salina, alla velocità di 4,8 pmol/kg/min. I pazienti sono stati valutati dopo 1 e 6 settimane di trattamento. Nessun cambiamento si è notato nel gruppo placebo, mentre nel gruppo con GLP-1 le glicemie medie si sono abbassate di circa 5 mmol/l e l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è diminuita dell'1,2%. Anche il peso corporeo si è abbassato di 1,9 kg. Inoltre, l'insulino-sensibilità, determinata mediante un *clamp* euglicemico iperinsulinemico raddoppiava, e la capacità secretoria insulinica aumentava significativamente. L'effetto positivo si evidenziava già dopo una settimana di trattamento, e tale rimaneva anche alla sesta settimana, il tutto con pochi e non significativi eventi avversi²⁰.

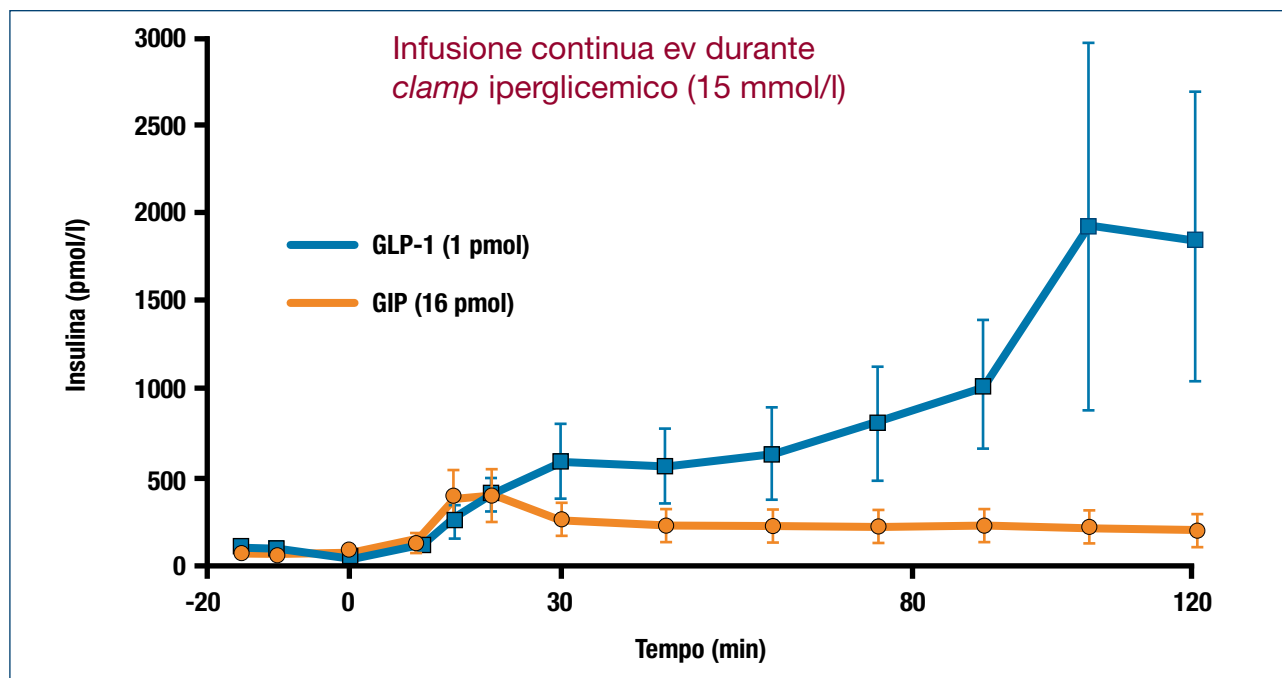


Figura 4.

Nel diabete tipo 2 il GLP-1 ma non il GIP è in grado di restaurare la secrezione insulinica.

Ma un'infusione continua di un farmaco non può essere considerata un modo ottimale per una terapia cronica, qual è quella del diabete mellito. Per sopperire a queste limitazioni, e per rendere questa interessante molecola terapeuticamente utilizzabile, sono state sviluppate dall'industria farmaceutica delle strategie che potessero aumentarne la "sopravvivenza" in circolo, e due approcci sono stati praticati a questo scopo: 1) lo sviluppo di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione da parte dei DPP-IV; 2) l'uso di inibitori selettivi dei DPP-IV che quindi riducessero la degradazione dell'incresina e aumentassero di conseguenza i livelli circolanti di GLP-1 attivo (Tab. II).

Al primo gruppo appartiene la exendin-4, che è stata isolata per caso dalla saliva del Gila Monster, una lucertola velenosa del deserto dell'Arizona che si è dimostrata agire come un agonista del recettore del GLP-1²¹. Essa presenta il 53% circa di analogia con il GLP-1 umano, ma non è il GLP-1 del Gila Monster²², il quale possiede un suo GLP-1. Resta quindi ancora da chiarire quale sia l'esatta funzione dell'exendin-4 nella saliva di questa lucertola. La forma sintetica di questa molecola, nota oggi come exenatide, viene utilizzata a scopo terapeutico nella terapia del diabete di tipo 2. L'altra sostanza è la liraglutide. Si tratta di un vero e proprio analogo sintetico del GLP-1, con un'analogia del 97% con il GLP-1 nativo e con due modificazioni strutturali della molecola: la lisina in posizione 26 è acilata da un residuo di acido

palmitico e la lisina in posizione 34 è sostituita con una arginina. Queste modificazioni promuovono l'auto-aggregazione della molecola, aumentandone il tempo di rilascio dal tessuto sottocutaneo; inoltre, rendono più difficile l'accesso della DPP-IV al sito NH₂-terminale e permettono alla molecola di complessarsi con l'albumina. I risultati sono un aumento dell'emivita plasmatica e la prevenzione dell'eliminazione da parte del rene²³. Queste caratteristiche consentono inoltre alla molecola di essere somministrata solo una volta al giorno²⁴. L'impiego terapeutico nel diabete di tipo 2 è attualmente in corso di sperimentazione nell'ambito di trial clinici di fase II e III, e i risultati di molti di questi studi verranno presentati al prossimo congresso dell'ADA (*American Diabetes Association*) di San Francisco.

L'osservazione che topi transgenici *knockout* per il gene della peptidasi DPP-IV presentavano aumentati livelli periferici di GLP-1 ed erano protetti dallo sviluppo di diabete senile ha portato a un approccio terapeutico alternativo, che è quello di inibire la degradazione del GLP-1 da parte del DPP-IV²⁵. Numerose industrie farmaceutiche hanno sviluppato selettivi composti, somministrabili per via orale, e le sostanze oggi immesse in commercio sono la sitagliptina e la vildagliptina. Contrariamente agli analoghi del GLP-1, queste sostanze vengono somministrate per os e non sembrano in grado di alterare il senso di sazietà e l'introito calorico e, di conseguenza, la loro utilizzazione clinica non determina calo ponderale. Vi è qualche dubbio se la monoterapia con gli inibitori del DPP-IV sia altrettanto efficace quanto quella con gli agonisti del recettore del GLP-1. Questo dubbio si basa soprattutto sull'assunzione che il meccanismo di azione di questi farmaci è legato all'inibizione della degradazione del GLP-1, e non a uno stimolo della sua secrezione, per cui rimane incerto

Tabella II. Come prolungare l'azione del GLP-1.

Analoghi del GLP-1 resistenti al DPP-IV
Inibitori del DPP-IV

se questo abbia un significativo effetto nel diabete di tipo 2 in cui, come già detto sopra, è presente un deficit della secrezione del GLP-1. Lo scopo di questo articolo è solo quello di tracciare il profilo fisiopatologico del GLP-1, per cui si sono fatti solamente dei cenni ai risvolti clinico-terapeutici di questa molecola. In un prossimo numero di questa rivista, invece, saranno approfonditi, anche alla luce dei trial completati, le possibilità e le applicazioni terapeutiche delle incretine.

Bibliografia

- ¹ Perley M, Kipnis DM. *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. J Clin Invest 1967;46:1954-62.
- ² Nauck MA, Homberger E, Siegel, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. *Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses*. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:492-8.
- ³ Fehmman HC, Goke R, Goke B. *Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide*. Endoc Rev 1995;16:390-410.
- ⁴ Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. *Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain*. Endocrinology 1993;133:2861-70.
- ⁵ Kolligs E, Fehmman HC, Goke R, Goke B. *Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist exendin (9-39)amide*. Diabetes 1995;44:16-9.
- ⁶ Gromada J, Bokvist K, Ding WG, Holst JJ, Nielsen JH, Rorsman P. *Glucagon-like peptide 1 (7-36)amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling*. Diabetes 1998;47:57-65.
- ⁷ Gutniak MK, Juntti-Berggren I, Hellstrom PM, Guenifi A, Holst JJ, Efendic S. *Glucagon-like peptide 1 enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas*. Diabetes Care 1996;19:857-63.
- ⁸ Farilla I, Bulotta A, Hirshberg B. *GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets*. Endocrinology 2003;144:5149-58.
- ⁹ Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. *Effect of truncated glucagon-like peptide-1 (proglucagon-78-107amide) on endocrine secretion from pig pancreas, antrum and nonantral stomach*. Endocrinology 1988;123:2009-13.
- ¹⁰ Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. *Normalisation of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non insulin dependent) diabetic patients*. Diabetologia 1993;36:741-4.
- ¹¹ Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. *Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemias by exogenous glucagon-like peptide 1 (17-36) amide in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 1996;19:580-6.
- ¹² Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. *Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107 amide) inhibits gastric and pancreatic function in man*. Dig Dis Sci 1993;38:665-73.
- ¹³ Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. *Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem*. Neuroscience 1997;77:257-70.
- ¹⁴ Nystro T, Guthiak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahre B, et al. *Effect of glucagon-like peptide 1 on endothelial function in type 2 diabetic patients with stable coronary artery disease*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;387:E 209-15.
- ¹⁵ Balkan B, Li X. *Portal GLP-1 administration in rats augments the insulin response to glucose, via neuronal mechanism*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279:R1449-54.
- ¹⁶ Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. *Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects*. Regul Pept 2003;114:115-21.
- ¹⁷ Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. *Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717-23.
- ¹⁸ Nauck MA, Helmesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1(7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest 1993;91:301-7.
- ¹⁹ Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. *Near normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM*. Diabetologia 1997;40:205-11.
- ²⁰ Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6 weeks course of glucagon-like peptide-1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*. Lancet 2002;359:824-30.
- ²¹ Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. *Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-e analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas*. J Biol Chem 1992;267:7402-5.
- ²² Chen YE, Drucker DJ. *Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard*. J Biol Chem 1997;272:4108-15.
- ²³ Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. *Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration*. J Med Chem 2000;43:1664-9.
- ²⁴ Degen KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. *One week's treatment with long acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide(NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha and beta cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2004;53:1187-94.
- ²⁵ Mest HJ, Mentlein R. *Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes*. Diabetologia 2005;48:616-20.

Quali “indicatori di qualità” utilizzare per la definizione dei profili di cura del diabete?

Lo studio QUASAR

Maria C. Rossi¹
Antonio Nicolucci¹
Marco A. Comaschi²
Carlo Coscelli³
Domenico Cucinotta⁴
Antonio Ceriello⁵
Salvatore De Cosmo⁶
Carlo Giorda⁷
Isabella Otranto¹
Fabio Pellegrini¹
Barbara Pomili¹
Umberto Valentini⁸
Patrizia Di Blasi⁹
Domenico Merante⁹
Giacomo Vespasiani¹⁰

¹ Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH);

² Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale La Colletta, Genova;

³ U.O. Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma; ⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario, Messina; ⁵ Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK;

⁶ U.O. Endocrinologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ⁷ U.O. Diabetologia, ASL 8, Regione Piemonte, Chieri (TO); ⁸ U.O. Diabetologia, Spedali Civili di Brescia;

⁹ GlaxoSmithKline S.p.A., Verona;

¹⁰ U.O. Diabetologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto (AP)

PAROLE CHIAVE

Diabete • Qualità di cura • Indicatori

CORRISPONDENZA

M.C. ROSSI
mrossi@negrissud.it

Presentazione

Il QUASAR (*Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetes Patients*) è uno studio osservazionale multicentrico che si propone di valutare il rapporto esistente tra la qualità dell'assistenza diabetologica e il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari. Lo studio, che si inserisce nell'ambito di un'iniziativa più ampia e articolata condotta dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) sulla valutazione e il miglioramento della qualità dell'assistenza, ha permesso di approfondire la relazione tra i diversi “indicatori di qualità” sviluppati dall'AMD e utilizzati annualmente per la definizione dei profili di cura del diabete in Italia, attraverso la pubblicazione degli “Annali AMD”.

I servizi di diabetologia partecipanti sono stati selezionati tra quelli che utilizzano una cartella clinica informatizzata per la normale gestione dei pazienti in carico e in grado di estrarre il “File Dati AMD”. Questo sistema permette di esportare il database del centro in un formato omogeneo e codificato che garantisce l'anonimato dei pazienti ed è adatto per il calcolo degli indicatori e per elaborazioni di tipo epidemiologico.

Attraverso il coinvolgimento di 78 centri e l'analisi dei dati di 6702 pazienti, lo studio è stato utile per indagare i rapporti esistenti tra gli “indicatori di processo”, ovvero le procedure diagnostiche e terapeutiche messe in atto, e gli “indicatori di esito o outcome intermedio”, ovvero quello che si ottiene in termini di stato di salute dei pazienti (livelli medi di emoglobina glicosilata [HbA_{1c}], pressione arteriosa, profilo lipidico ecc.).

Inoltre, lo studio ha permesso di esplorare in maniera approfondita come queste due tipologie di indicatori normalmente impiegate possano essere influenzate dagli aspetti strutturali/organizzativi dei centri, tenendo in dovuta considerazione le caratteristiche degli assistiti.

In generale, è stata documentata una bassa correlazione tra gli “indicatori di processo” e gli “indicatori di outcome” identificati dall'AMD: quindi, “misurare” non implica necessariamente “controllare”, in quanto l'ottenimento del risultato dipende anche da altre variabili quali le caratteristiche strutturali/organizzative dei centri e quelle dei pazienti. Dal punto di vista metodologico, ciò sottolinea l'appropriatezza dell'utilizzo di entrambe le tipologie di indicatori, di processo e di esito intermedio, in tutte le iniziative volte alla valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica. In aggiunta, lo studio ha posto l'accento sulla possibilità di sviluppare nuove categorie di indicatori in grado di catturare il livello globale di complessità degli aspetti strutturali/organizzativi dei centri e di misurare l'intensità dei trattamenti.

Nell'ottica di un processo costante e progressivo di monitoraggio e miglioramento della qualità dell'assistenza, l'implementazione del set di indicatori attualmente utilizzato dall'AMD potrà contribuire in maniera significativa nello spiegare la variabilità nella cura erogata e nei risultati ottenuti dai diversi centri.

Introduzione

Il diabete è diventato una delle principali minacce per la salute pubblica nel mondo ^{1,2}. Nonostante le complicanze cardiovascolari rappresentino la prima causa di morbidità e mortalità

dovuta al diabete^{3,4}, diversi studi hanno documentato come una quota consistente di pazienti presenti un inadeguato controllo metabolico e dei principali fattori di rischio⁵⁻⁷. Inoltre, è stata evidenziata una marcata variabilità tra i medici in termini di opinioni, attitudini e assistenza erogata⁸⁻¹⁰.

Poiché è possibile presumere che un miglioramento della qualità della cura possa tradursi in una riduzione delle complicanze macrovascolari del diabete¹⁰, diverse organizzazioni sanitarie nazionali e internazionali hanno promosso negli ultimi anni iniziative tese alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza, accanto a un'ottimizzazione dell'uso delle risorse. Tali iniziative sono basate sull'utilizzo di specifici parametri di misurazione o "indicatori" di qualità¹¹⁻¹⁴.

Gli indicatori possono essere di tre tipi: di "struttura", per catturare le caratteristiche dei centri e degli operatori sanitari; di "processo", per misurare le prestazioni che i pazienti ricevono; e di "esito", o "*outcome*", per valutare i risultati ottenuti in termini di stato di salute dei pazienti¹⁵.

Mentre gli indicatori di processo e di esito sono comunemente utilizzati nella definizione dei profili di cura, gli indicatori di struttura vengono presi molto meno spesso in considerazione, nonostante sia indubbio che gli aspetti legati alle modalità in cui l'assistenza diabetologica è organizzata ed erogata possano influenzare il raggiungimento dei risultati desiderati¹⁶⁻¹⁸.

In Italia, l'AMD è da anni impegnata nella promozione del monitoraggio continuo e nel miglioramento della qualità dell'assistenza erogata dai servizi di diabetologia (SdD) italiani. In tale ambito, la pubblicazione periodica degli "Annali AMD" offre un panorama dei diversi aspetti dell'assistenza e fornisce i target di riferimento per migliorare la performance e ridurre la variabilità di risultato tra i diversi centri. Questa iniziativa si basa sull'impiego di una lista di indicatori sviluppata dall'AMD, che include indicatori "di processo" e di "*outcome* intermedio" (intesi cioè come i risultati ottenuti a "breve termine" su parametri quali l'HbA_{1c}, la pressione arteriosa e il profilo lipidico), selezionati partendo dall'assunzione che essi siano correlati con gli *outcome* "finali", ovvero i risultati "a lungo termine", quali ad esempio l'insorgenza di complicanze microvascolari o lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori¹⁹. Tuttavia, non è ancora stato chiarito se e in che misura gli indicatori di processo e di *outcome* intermedio siano tra di essi correlati e se sia necessario introdurre nel set di indicatori AMD misure addizionali che riflettano gli aspetti strutturali/organizzativi, al fine di spiegare la variabilità riscontrata tra i centri nella qualità dell'assistenza.

Date queste premesse, nell'ambito dello studio QUASAR è stata valutata l'entità della correlazione tra indicatori di processo ed esito intermedio identificati dall'AMD, per capire come essi siano influenzati da fattori strutturali, tenendo in dovuta considerazione le caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti (*case-mix*).

Materiali e metodi

Disegno dello studio

La lista di indicatori di qualità selezionati dall'AMD¹⁹ include co-

me misure di processo la percentuale di pazienti che hanno ricevuto almeno una volta nel corso degli ultimi 12 mesi il monitoraggio dei seguenti parametri: HbA_{1c}, profilo lipidico (PL), pressione arteriosa (PA), microalbuminuria come marker di funzionalità renale (FR) ed esame del piede (EP). Le misure di *outcome* comprendono invece la percentuale di pazienti che nel corso degli ultimi 12 mesi hanno raggiunto i seguenti target terapeutici: HbA_{1c} ≤ 7%, colesterolo LDL (C-LDL) < 100 mg/ml, pressione arteriosa (PA) ≤ 130/85 mmHg e rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) < 30 mg/g.

L'AMD ha inoltre sviluppato il sistema "File Dati", un software che consente di estrarre in modo automatico e rigorosamente anonimo un ampio spettro di dati clinici dei pazienti, partendo da diversi tipi di cartelle informatizzate normalmente utilizzate dai centri, e di tradurre le informazioni in un formato omogeneo e codificato adatto al calcolo degli indicatori. Le informazioni cliniche così prodotte hanno costituito la base conoscitiva per lo studio QUASAR.

I centri partecipanti sono stati selezionati tra quelli che utilizzavano le cartelle cliniche informatizzate per la gestione routinaria dei pazienti. Il responsabile del centro ha compilato a inizio studio un questionario che indagava le caratteristiche strutturali e organizzative del SdD. In particolare venivano esplorati i seguenti aspetti: numero di medici e infermieri operanti nel servizio, numero di ore lavorative settimanali di medici e infermieri, presenza di altre figure professionali (dietista, psicologo, podologo), presenza di un laboratorio analisi interno alla struttura, possibilità di eseguire *on desk* il test dell'HbA_{1c} e della microalbuminuria, presenza di ambulatori dedicati alla cura e prevenzione delle complicanze cardiologiche, neurologiche e nefrologiche, presenza di gestione integrata con la Medicina Generale e organizzazione di gruppi educativi periodici. I SdD sono stati considerati nelle analisi in base alla loro natura di strutture complesse, semplici o ambulatoriali come indice del livello (alto, intermedio e basso) di complessità organizzativa.

A ogni SdD è stato chiesto di arruolare 100 pazienti tra quelli che frequentavano abitualmente il centro. I pazienti sono stati selezionati tra tutti quelli eleggibili che avevano già una visita programmata al centro nell'arco di sei mesi, utilizzando apposite liste di campionamento randomizzato.

Erano eleggibili tutti i pazienti di sesso maschile o femminile, con diagnosi di diabete di tipo 2, maggiorenni, a prescindere dalla durata della malattia, dal tipo di trattamento e dalla presenza di eventi cardiovascolari maggiori pregressi.

Gli indicatori di processo erano calcolati considerando i 12 mesi antecedenti alla data di arruolamento nello studio. Durante la visita iniziale, è stata rilevata la pressione arteriosa ed è stato raccolto un campione di sangue e uno di urine per la determinazione centralizzata di HbA_{1c}, PL e ACR.

Lo studio è stato approvato dai comitati etici di tutti i centri partecipanti.

Dal punto di vista statistico, poiché i pazienti seguiti dallo stesso centro tendono a ricevere una cura analoga, sono stati impiegati modelli di regressione logistica multilivello che tengono conto della natura gerarchica dei dati²⁰. Tali modelli hanno permesso di

identificare i fattori correlati ai 5 processi (monitoraggio di HbA_{1c}, PL, PA, RF e EP) e ai 4 indicatori di *outcome* intermedio (HbA_{1c} ≤ 7%, PA ≤ 130/85 mmHg, C-LDL ≤ 100 mg/dl e ACR < 30 mg/g) esaminati. I risultati sono espressi come *Odds Ratio* (OR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Ogni OR rappresenta la probabilità di aver effettuato il processo o di aver raggiunto l'*outcome* esaminato, aggiustando per tutte le altre variabili prese in considerazione.

Risultati

Complessivamente, 78 SdD hanno arruolato 6702 pazienti valutabili. Le caratteristiche strutturali/organizzative dei centri sono riassunte in Tabella I, mentre le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella II.

La Figura 1 mostra i risultati ottenuti dal calcolo degli indicatori di processo e *outcome* considerati.

Partendo da questi risultati, sono stati sviluppati 9 modelli multi-livello per identificare i fattori correlati con le 5 misure di proces-

so e le 4 di *outcome* considerate. Innanzitutto, è stato indagato come gli aspetti strutturali/organizzativi condizionano gli indicatori di processo. Questi ultimi sono risultati poco influenzati dalla maggior parte degli aspetti strutturali studiati. Le sole eccezioni sono rappresentate da una probabilità di monitoraggio dell'HbA_{1c} quasi 4 volte maggiore nei centri in cui era disponibile un dietista nello staff (OR = 3,70; IC95% 1,12-12,5), una probabilità di monitoraggio della FR più bassa del 92% nei centri con 1-2 medici rispetto a quelli con più di 4 medici (OR = 0,08; IC95% 0,01-0,89), e una probabilità oltre 5 volte maggiore di monitoraggio della FR in presenza di gestione integrata (OR = 5,56; IC95% 1,05-33,3). La probabilità di ricevere le procedure di monitoraggio è risultata più legata alle caratteristiche dei pazienti che a quelle strutturali; in particolare, quando il paziente è dislipidemico la probabilità di ricevere il monitoraggio dell'HbA_{1c} aumenta di 4 volte (OR = 4,2; IC95% 3,6-4,8), di 3 volte per il monitoraggio della FR (OR = 3,2; IC95% 2,6-3,9), di 2,6 volte per il monitoraggio della PA (OR = 2,6; IC95% 1,1-12,5) e del 20% per l'esame del piede (OR = 1,2; IC95% 1,0-1,5). Inoltre, la probabilità di monitoraggio di PL e FR si riduceva all'aumentare dell'età.

Tabella I. Caratteristiche dei centri in accordo alla tipologia di struttura. I dati sono espressi come frequenza (%) o mediana (range).

	COMPLESSA (N = 25)	SEMPLICE (N = 42)	AMBULATORIALE (N = 11)	p
Numero di medici				
1-2	28,0%	40,5%	54,6%	0,003
3-4	24,0%	47,6%	45,5%	
> 4	48,0%	11,9%	0%	
Numero di infermieri:				
0-2	32,0%	39,0%	63,6%	0,20
2-4	24,0%	36,6%	18,2%	
> 4	44,0%	24,4%	18,2%	
Ore lavorative settimanali dei medici	53 (34-116)	50 (20-114)	60 (32-86)	0,94
Ore lavorative settimanali degli infermieri	49 (30-108)	72 (36-108)	50 (32-82)	0,87
Presenza di dietista	68,0%	64,3%	63,6%	0,95
Presenza di podologo	32,0%	19,1%	36,4%	0,34
Presenza di psicologo	24,0%	14,3%	0%	0,18
Ambulatori dedicati interni alla struttura	80,0%	73,8%	63,6%	0,58
Retinopatia	36,0%	14,3%	9,1%	0,06
Complicanze cardiovascolari	40,0%	19,0%	27,3%	0,17
Nefropatia	32,0%	16,7%	0%	0,07
Disfunzione erettile	20,0%	16,7%	0%	0,29
Diabete gestazionale	60,0%	35,7%	9,1%	0,01
Incontri educativi periodici con i pazienti	48,0%	38,1%	45,5%	0,71
Esami <i>on desk</i>	72,0%	78,6%	72,7%	0,81
Laboratorio interno alla struttura	52,0%	42,9%	45,5%	0,77
Gestione integrata con la Medicina Generale	44,0%	40,5%	63,6%	0,39
Possibilità di ricovero	80,0%	64,3%	9,1%	0,0003

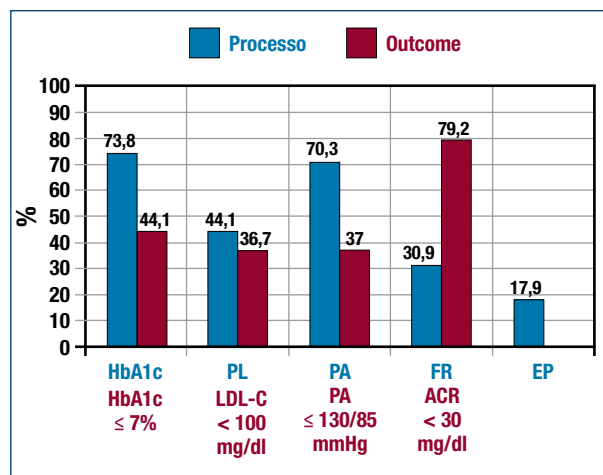
Tabella II. Caratteristiche dei pazienti al baseline.

	FREQUENZA O MEDIA ± DEVIAZIONE STANDARD (DS)
Maschi (%)	58,3%
Età (anni)	64,6 ± 9,6
Durata del diabete (anni)	10,1 ± 8,5
Indice di massa corporea (BMI, kg/m ²)	29,7 ± 5,0
HbA _{1c} (%)	7,4 ± 1,5
Trattamento antidiabetico (%):	
Dieta e stile di vita	7,0%
Ipoglicemizzanti orali	67,3%
Ipoglicemizzanti orali + insulina	8,3%
Insulina	14,4%
Iperensione (%)	59,9%
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	140 ± 18
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	81 ± 9
Trattamento per ipertensione (%)	52,2%
Dislipidemia (%)	53,7%
Colesterolo totale (mg/dl)	190 ± 39
Trigliceridi (mg/dl)	151 ± 124
Colesterolo LDL (mg/dl)	112 ± 33
Colesterolo HDL (mg/dl)	
M	47 ± 13
F	54 ± 15
Trattamento per dislipidemia (%)	33,2%
Microalbuminuria (%)	15,9%
Macroalbuminuria (%)	4,6%
Trattamento con ACE-inibitori e/o inibitori dell'angiotensina (%)	34,5%

Per quanto concerne gli indicatori di *outcome* intermedio, i pazienti seguiti presso strutture ambulatoriali avevano una probabilità più bassa del 56% di raggiungere il target di HbA_{1c} rispetto ai soggetti seguiti in strutture complesse. Analogamente, i pazienti seguiti in strutture semplici presentavano una probabilità più bassa del 34% di raggiungere il target pressorio rispetto a quelli seguiti in strutture complesse (Fig. 2). Nessuno degli altri indicatori di struttura era individualmente associato con l'*outcome* di interesse.

Sulla stessa linea, nessun indicatore di processo era associato al suo corrispondente *outcome* intermedio. Complessivamente, anche gli *outcomes* intermedi sembravano essere più fortemente spiegati dalle caratteristiche dei pazienti che da tutte le altre variabili di struttura e di processo esaminate (Fig. 2).

Come analisi aggiuntiva, è stata esplorata la tendenza a effettuare le diverse procedure di monitoraggio nello stesso paziente ed

**Figura 1.**

Indicatori di processo ed esito intermedio. Le percentuali esprimono rispettivamente la quota di pazienti che ha ricevuto il monitoraggio del parametro considerato nel corso dell'ultimo anno (barre in blu) o che ha raggiunto lo specifico *outcome* (barre in rosso).

è stata stimata la probabilità per i pazienti di raggiungere un determinato *outcome* quando ognuno degli altri *outcomes* era raggiunto (Tab. III). È risultato che la probabilità di monitorare l'HbA_{1c} era marcatamente più alta se i pazienti presentavano anche il monitoraggio di PL (OR = 20,0; IC95% 12,5-25,0) o PA (OR = 25,0; IC95% 20,0-33,3), e moderatamente più alto quando anche la FR era controllata, mentre l'esame del piede era scarsamente associato con tutte le altre misure di processo.

La correlazione tra gli indicatori di *outcome* intermedio era invece debole: i pazienti a target di HbA_{1c} avevano una probabilità più alta del 19% di avere anche PA a target (OR = 1,19; IC95% 1,00-1,41), mentre quelli a target per PA avevano una probabilità più alta del 38% di avere ACR < 30 mg/g (OR = 1,38; IC95% 1,13-1,67), ma non è stata evidenziata nessuna ulteriore associazione tra i diversi *outcomes* considerati.

Discussione

Lo studio QUASAR ha consentito di valutare se le caratteristiche strutturali e organizzative dei servizi di diabetologia fossero correlate con la frequenza di monitoraggio di specifici parametri (indicatori di processo) e con il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (misure di esito intermedio). I risultati hanno evidenziato solo una debole correlazione tra indicatori di struttura e processo, con la sola eccezione del monitoraggio della funzionalità renale, che sembra risentire maggiormente dei fattori organizzativi. Tuttavia, in generale, la disponibilità nel centro di specifici servizi non si traduceva necessariamente in una migliore performance, almeno in termini di monitoraggio dei parametri considerati.

La complessità organizzativa dei centri sembra invece correlata ad alcuni degli *outcomes* intermedi valutati, come ad esempio la quota di individui che raggiungono i target di HbA_{1c} e pressione arteriosa, risultata più elevata nelle strutture complesse rispetto a

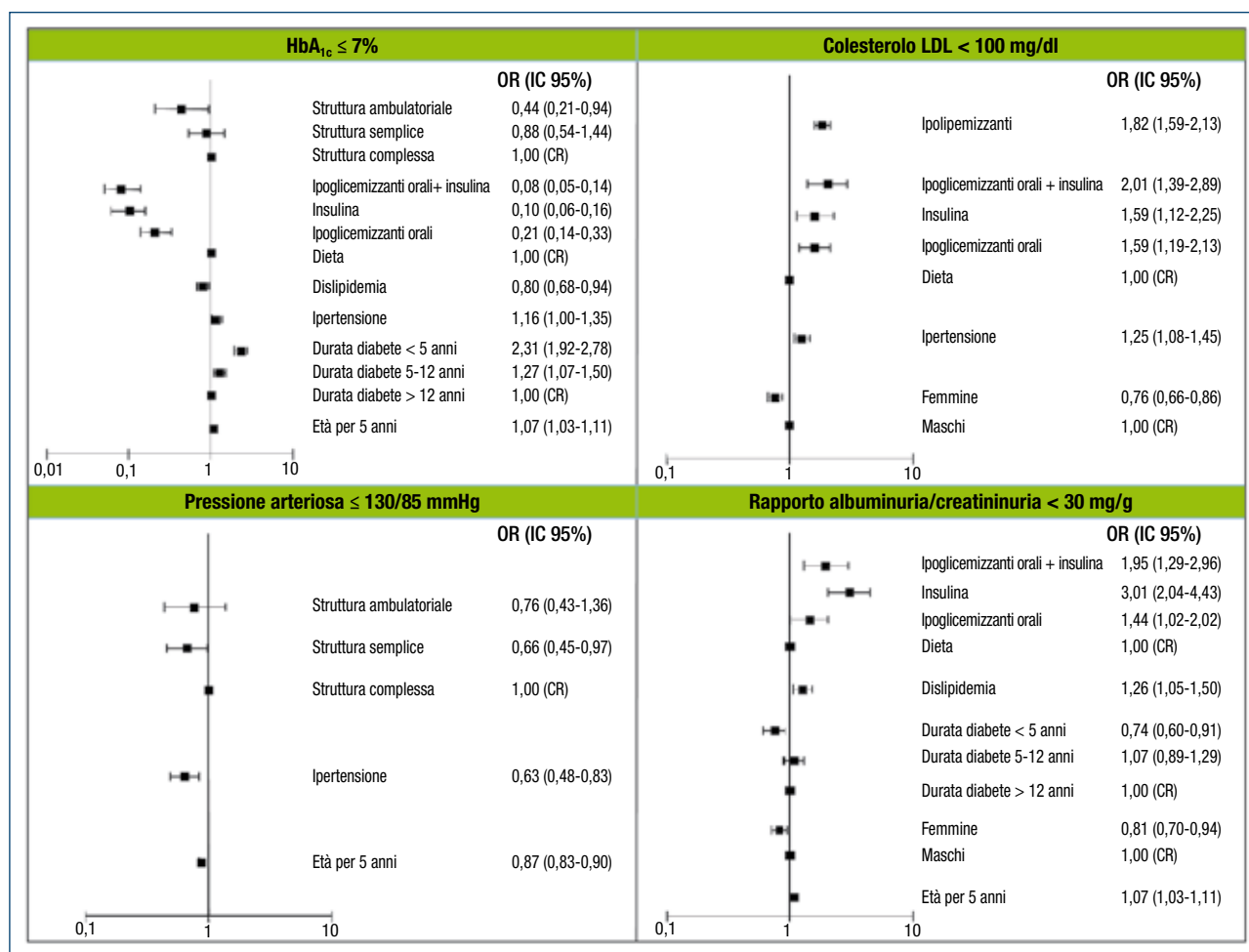


Figura 2.

Risultati delle analisi multilivello eseguite per identificare i correlati dei 5 processi e dei 4 *outcomes* considerati. I risultati sono espressi come *Odds Ratio* (OR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%). La tabella mostra solo gli OR (IC95%) statisticamente significativi. Ogni OR rappresenta la probabilità di aver raggiunto l'*outcome* esaminato,aggiustando per tutte le altre variabili prese in considerazione. Variabili di livello 1 erano le caratteristiche dei pazienti, mentre le variabili di livello 2 includevano le caratteristiche del centro, come descritte nelle Tabelle I e II. Nell'analisi dei correlati di ciascuno degli *outcomes* intermedi è stata aggiunta come covariata anche la rispettiva misura di processo come variabile di livello 1. Ad esempio, nel modello che indagava i fattori correlati al raggiungimento del target di HbA_{1c} ≤ 7%, tra le variabili testate è stata inserita la frequenza di monitoraggio dell'HbA_{1c}.

quelle semplici e ambulatoriali. D'altra parte, nessuno dei singoli indicatori di struttura valutati sembra essere correlato con gli *outcomes*. Dal punto di vista metodologico, questo suggerisce che, quando si utilizzano indicatori di struttura, non è possibile fare riferimento a misure elementari, quali ad esempio la presenza di ambulatori dedicati o di specifiche figure professionali, poiché nessuna di queste è in grado singolarmente di descrivere la complessità strutturale e organizzativa globale del centro.

Inoltre, lo studio ha permesso di valutare fino a che punto gli indicatori di processo fossero correlati con gli *outcomes*. Per superare il problema delle informazioni non riportate sulle cartelle informatizzate e la variabilità tra i centri, la misurazione dei parametri di laboratorio è stata centralizzata, in modo da reperire informazioni complete e riproducibili anche su quei pazienti non regolarmente valutati nella normale pratica clinica. In linea con

la letteratura, non è stata evidenziata alcuna correlazione tra il monitoraggio di uno specifico parametro e la probabilità di raggiungere il corrispondente target terapeutico²¹. D'altra parte, le misure di processo, specialmente quelle che riflettono la semplice esecuzione di una procedura, sono spesso state oggetto di critica proprio per il legame poco chiaro con i più rilevanti *outcomes*²²⁻²⁴. Ad esempio, sebbene il monitoraggio regolare dei livelli di HbA_{1c} o di colesterolo rappresenti un primo importante intervento, questo non si traduce necessariamente in un'azione terapeutica da parte del medico. Ciò rinforza il concetto che misure di intensità di trattamento sono una componente addizionale essenziale per un'adeguata misurazione della qualità di cura^{21,25}. Un'altra informazione importante derivante dallo studio riguarda la propensione dei medici a effettuare più processi in aggregato. In altri termini, i pazienti che presentano il monitoraggio dei

Tabella III. Grado di associazione tra i differenti indicatori di processo e outcomes selezionati. La parte superiore della tabella mostra la probabilità di monitorare nello stesso paziente ogni parametro riportato nella prima colonna, quando ogni altro parametro sulla riga è monitorato. Analogamente, la parte inferiore della tabella mostra la probabilità di raggiungere ogni target riportato nella prima colonna quando ognuno dei target in riga è raggiunto. I risultati sono espressi come OR (IC95%).

INDICATORI DI PROCESSO					
	HbA _{1c}	PL	PA	FR	EP
HbA _{1c}	–	20,0 (12,5-25,0)	25,0 (20,0-33,3)	9,1 (6,3-14,3)	0,9 (0,7-1,3)
PL	25,0 (20,0-33,3)	–	1,9 (1,4-2,6)	4,0 (3,2-5,0)	1,4 (1,1-1,8)
PA	33,3 (25,0-50,0)	1,8 (1,4-2,3)	–	1,4 (1,0-1,9)	2,6 (1,9-3,6)
FR	8,3 (5,6-12,5)	4,2 (3,2-5,6)	2,2 (1,5-3,1)	–	1,7 (1,3-2,3)
Piede	0,7 (0,96-1,05)	1,4 (1,1-1,8)	2,6 (1,9-3,6)	1,6 (1,3-2,1)	–
INDICATORI DI OUTCOME INTERMEDIO					
	HbA _{1c} ≤ 7%	C-LDL ≤ 100 MG/DL	PA ≤ 130/85 MMHG	ACR ≤ 30 MG/G	
HbA _{1c} ≤ 7%	–	1,11 (0,93-1,33)	1,19 (1,00-1,41)	1,17 (0,97-1,42)	
C-LDL ≤ 100 mg/dl	1,15 (0,97-1,37)	–	1,14 (0,97-1,35)	0,90 (0,75-1,10)	
PA ≤ 130/85 mmHg	1,20 (1,01-1,43)	1,14 (0,96-1,35)	–	1,38 (1,13-1,67)	
ACR ≤ 30 mg/g	1,18 (0,98-1,42)	0,96 (0,80-1,17)	1,35 (1,12-1,63)	–	

livelli di HbA_{1c} nel corso dell'ultimo anno è assai probabile che abbiano anche il profilo lipidico e la pressione arteriosa misurati, così come, anche se in misura minore, la funzionalità renale controllata. Al contrario, il monitoraggio del piede sembra essere ampiamente indipendente dalle altre procedure. Queste evidenze suggeriscono che un set di indicatori di processo minimale ma efficace dovrebbe senz'altro includere il monitoraggio dell'HbA_{1c}, della funzionalità renale e del piede.

Al contrario, la probabilità di raggiungere un determinato *outcome* sembra essere indipendente dal raggiungimento di tutti gli altri, con la sola, ovvia eccezione di una probabilità più alta di essere normoalbuminurico quando la pressione arteriosa è a target. Dunque, tutte le misure di *outcome* selezionate dovrebbero essere incluse tra gli indicatori da utilizzare per la misurazione della performance dei centri, non essendo fra di loro intercambiabili. Infine, i nostri dati suggeriscono una forte correlazione tra le caratteristiche dei pazienti e della malattia diabetica e i processi e gli *outcomes* considerati. Pertanto, quando si compara la qualità dell'assistenza erogata da strutture diverse è sempre necessario tenere in debita considerazione tali caratteristiche (*case-mix*) utilizzando appropriate tecniche di analisi statistica multivariata²⁶. In conclusione, lo studio QUASAR ha evidenziato la necessità di continuare a incorporare misure sia di processo sia di esito intermedio in ogni iniziativa tesa alla valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica. In aggiunta, i risultati suggeriscono di introdurre nuovi indicatori in grado di catturare la complessità globale degli aspetti strutturali/organizzativi e misure di intensità del trattamento, in quanto questi possono contribuire in modo rilevante nel determinare la variabilità nella cura erogata e nei risultati ottenuti tra i diversi centri.

Al termine di 5 anni di follow-up verranno raccolte le informazioni relative agli eventi cardiovascolari maggiori sviluppati dai pazien-

ti nel corso dello studio. Per completare il percorso conoscitivo, verrà quindi ripetuto lo stesso tipo di analisi, al fine di comprendere anche la relazione esistente tra indicatori di processo e di *outcome* finale, tenendo in dovuta considerazione le stesse caratteristiche strutturali e il *case-mix* dei pazienti.

Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato grazie al supporto finanziario non condizionante di GlaxoSmithKline, Verona.

Bibliografia

- King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- Haffner SM. *Coronary heart disease in patients with diabetes*. N Engl J Med 2000;342:1040-2.
- Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. *Cause-specific mortality in a population with diabetes*. South Tees Diabetes Mortality Study. Diabetes Care 2002;25:43-8.
- Harris MI. *Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23:754-8.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. *Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes*. JAMA 2004;291:335-42.
- Beaton SJ, Nag SS, Gunter MJ, Gleeson JM, Sajjan SS, Alexander CM. *Adequacy of glycemic, lipid, and blood pressure management for patients with diabetes in a managed care setting*. Diabetes Care 2004;27:694-8.

- ⁸ Belfiglio M, Cavaliere D, De Berardis G, Carinci F, Di Nardo B, Franciosi M, et al.; QuED Study Group. *Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Attitudes of Italian physicians towards intensive metabolic control in Type 2 diabetes*. Diabetes Nutr Metab 2000;13:149-58.
- ⁹ Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, et al.; QuED Study Group. *Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:423-9.
- ¹⁰ De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al.; QuED Study Group. *Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:57-65.
- ¹¹ Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogach LM, Clauser SB, Parrott MA. *The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic*. Diabetes Care 2001;24:1815-20.
- ¹² Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM. *A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s*. Ann Intern Med 2002;136:565-74.
- ¹³ Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, Fleming B, Houck PM, Kussmaul AE, et al. *Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels*. JAMA 2000;284:1670-6.
- ¹⁴ Nicolucci A, Greenfield S, Matthe S. *Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries*. Int J Qual Health Care 2006;18(Suppl.1):26-30.
- ¹⁵ Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Braspenning J, Ouwens M, Schouten J, et al. *Clinical indicators: development and applications*. Neth J Med 2007;65:15-22.
- ¹⁶ Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, et al.; QuED Study Group. *Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes*. Arch Intern Med 2003;163:473-80.
- ¹⁷ Jackson GL, Yano EM, Edelman D, Krein SL, Ibrahim MA, Carey TS, et al. *Veterans affairs primary care organizational characteristics associated with better diabetes control*. Am J Manag Care 2007;11:225-37.
- ¹⁸ De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al.; QuED Study. *Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics*. Diabetes Care 2004;27:398-406.
- ¹⁹ Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, et al. *AMD Annals: Quality Indicators in Diabetes Care in Italy*. Roma: AMD 2006 (http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2006_annali_amd_eng.pdf).
- ²⁰ Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London: SAGE Publications 1999.
- ²¹ Kerr EA, Krein SL, Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. *Avoiding pitfalls in chronic disease quality measurement: a case for the next generation of technical quality measures*. Am J Manag Care 2001;7:1033-43.
- ²² Mangione CM, Gerzoff RB, Williamson DF, Steers WN, Kerr EA, Brown AF, et al.; TRIAD Study Group. *The association between quality of care and the intensity of diabetes disease management programs*. Ann Intern Med 2006;145:107-16.
- ²³ Landon BE, Hicks LS, O'Malley AJ, Lieu TA, Keegan T, McNeil BJ, et al. *Improving the management of chronic disease at community health centers*. N Engl J Med 2007;356:921-34.
- ²⁴ Chin MH, Cook S, Drum ML, Jin L, Guillen M, Humikowski CA, et al.; Midwest cluster health disparities collaborative. *Improving diabetes care in midwest community health centers with the health disparities collaborative*. Diabetes Care 2004;27:2-8.
- ²⁵ Club Diabete Sicili@. *Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics*. Diabetes Care 2008;31:57-62.
- ²⁶ Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, Ninomiya J, Griffith JL. *Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results*. Ann Intern Med 2002;136:111-21.

Studio QUASAR

Centri partecipanti (in ordine alfabetico per città)

Carlo Caravaggi (Abbiategrosso, MI); Giuseppe Reina (Adrano, CT); Antonino Pipitone, Ezio Bodner, Andrea Bonanome (Adria, RO); Massimo Boemi, Ancona; Paolo Di Berardino, Paola Colleluori, Valeria Montani, Vincenzo Trosini (Atri, TE); Mario Velusi (Aurisina, TS); Vincenzo Paciotti, Pasquale Alfidi (Avezzano, AQ); Vittorio Bertone, Cristina Capellini, Danila Camozzi, Erica Remondini (Bergamo); Umberto Valentini, Antonino Cimino (Brescia); Luciano Carboni, Maria Pia Turco, Alessandro Delogu, Mirella Floris, Maria Grazia Murtas, Laura Farris (Cagliari); Juliette Grosso, Brunella Di Nardo, Loredana Rossi, Antonietta Scialli (Castel di Sangro, AQ); Loris Confortin, Narciso Marin, Mario Lamonica (Castelfranco Veneto, TV); Angelo Boscolo Bariga, Gianni Ballarin, Andrea Nogara, Stefano De Boni (Chioggia, VE); Anna Chiambretti, Riccardo Fornengo, Elena Maria Mularoni (Chivasso, TO); Giosuè Ghilardi, Patrizia Fiorina (Clusone, BG); Clemanina Cazzalini (Crema, CR); Gianpaolo Magro (Cuneo); Nicoletta Musacchio, Annalisa Giancaterini, Augusto Lovagnini Scher (Cusano Milanino, MI); Giuseppe Marelli (Desio, MI); Donata Richi-

ni, Stefano Molinari (Esine, BS); Luisella Cotti, Gabriella Garrapa (Fano, PU); Paolo Fogliani, Claudio Bedetta, Elena Tortato, Paola Pantanetti, Rossana Manicotti (Fermo, AP); Anna Leopardi, Tiziana Pedone, Paolo De Carlo, Cassandra Crescenti (Firenze); Adriana Torri (Garbagnate Milanese, MI); Claudio Taboga, Barbara Catone (Gemona del Friuli, UD); Guglielmo Ghisoni, Francesca Fabbri, Marina Torresan, Roberto Crovetto (Genova); Mauro Rossi, Gigliola Sabbatini, Fabrizio Quadri, Laura Sambuco (Grosseto); Rossella Iannarelli (L'Aquila); Mario Pupillo, Angelo De Luca (Lanciano, CH); Francesco Giannini, Alberto di Carlo, Ilaria Casadidio, Giuliana Simonetti, Sabrina Santini, Chiara Russo, Alba Galli, Marzia Piacentini, Elisa Del Bianco (Lucca); Piero Melandri (Lugo, RA); Cesare Vincenti (Maglie, LE); Luigi Sciangula, Erica Banfi, Alessandra Ciucci, Antonello Contartese (Mariano Comense, CO); Modestina Albanese (Marina di Gioiosa Jonica, RC); Patrizio Tatti, Donatella Bloise, Patrizia Di Mauro, Leonardo Masselli (Marino, RM); Antonino Lo Presti (Marsala, TP); Angelo Venezia, Roberto Morea, Giuseppe Lagonigro (Matera); Domenico Cucinotta, Antonino Di Benedetto, Pietro Pata, Teresa Mancuso (Messina); Gianpaolo Testori, Pietro Rampini, Nadia Cerutti, Alfredo Zocca, Barbara Aiello (Milano); Carlo Giorda, Marco

Comoglio, Roberta Manti, Maria Dora Zecca (Moncalieri, TO); Valeria Manicardi, Massimo Michelini, Lorenzo Finardi (Montecchio Emilia, RE); Salvatore Turco, Anna Amelia Turco, Ciro Iovine, Claudia De Natale (Napoli); Renato Carleo, Adriano Gatti, Raffaele Giannettina, Massimo Gobbo, Michele Bonavita, Eugenio Creso (Napoli); Luciano Zenari (Negrar, VR); Giovanni Paolo Carlesi (Novi Ligure, AL); Alfonso Gigante, Anna Maria Cicalò, Concetta Clausi, Rossella Cau (Nuoro); Giuseppe Saglietti (Omegna, VB); Giuseppe Mattina (Palermo); Francesco Galeone (Pescia, PT); Donatella Zavaroni (Piacenza); Adolfo Arcangeli (Prato); Orazio Vasta (Randazzo, CT); Paolo Di Bartolo, Antonio Scaramuzza, Piero Melandri (Ravenna); Domenico Mannino (Reggio Calabria); Celestino Giovannini, Pasqualina Romeo (Reggio Calabria); Emilio Rastelli (Riccione, RN); Alessandro Urbani, Daniela Cappelloni, Anna Gelli, Anna Maria Cianconi, Sergio Leotta, Concetta Suraci, Maria Altomare, Santina Abbruzzese, Silvia Carletti, Roberto Gagliardi, Natalia Visalli, Guido Testa, Simonetta Colasanti, Grazia Maria Lombardi, Rita Amoretti, Fabio Piergiovanni, Fiorella Massimiani, Angela Simonetta, Danila Fava (Roma); Giuseppe Armentano, Maria Grazia Restuccia, Bambina Russo (Rossano, CS); Salvatore De Cosmo (San Giovanni Rotondo, FG); Giacomo Vespasiani, Illidio Meloncelli, Lina Clementi, Marianna

Galetta, Milena Santangelo (San Benedetto del Tronto, AP); Giorgio Arpaia, Silvestre Cervone, Arcangela Leggeri (San Marco in Lamis, FG); Roberto Sturaro, Maurizio Raffa (Sanremo, IM); Silvana Manfrini, Mariangela Camilloni, Chiara Landi (Senigallia, AN); Italo Tanganelli (Siena); Giovanni Divizia (Spoleto, PG); Maria Bruna Diodati, Barbara Macerola (Sulmona, AQ); Giovanni Cicioni, Augusto Travaglini, Alessandra Di Gianvito, Patrizia Draghi, Francesca Pinoca, Nadia Nulli (Terni); Paolo Acler, Tiziana Romanelli, Sandro Inchiostro (Trento); Riccardo Candido (Trieste); Mario Vasta, Maurizio Sudano, Maria Grazia Pronti, Gigliola Martinelli (Urbino, PU); Silvio Sposito (Velletri, RM); Alfonso Basso, Elisabetta Brun, Marco Strozabosco, Maria Simoncini, Cosuelo Grigoletto, Francesco Zen, Chiara Alberta Mesturino (Vicenza).

Laboratorio centralizzato

Paolo Mocarrelli, Stefano Signorini, Dipartimento di Patologia Clinica, Università Milano-Bicocca, Ospedale di Desio (MI).

Centro di coordinamento

Riccarda Memmo, Barbara Di Nardo, Sonia Ferrari, Marco Piaggione, Consorzio Mario Negri Sud.

Il profilo glicemico è caratterizzato da eccessive escursioni nel periodo post-prandiale ...

Caso clinico: 1° step

MF è un uomo di 58 anni, altezza 177 cm, peso 83 kg, indice di massa corporea (*body mass index* [BMI]) 26,5 kg/m², sposato, di professione magazziniere. Non pratica attività motoria in maniera regolare ed è obbligato a utilizzare il proprio automezzo per recarsi al lavoro dal lunedì al venerdì.

MF è diabetico da 9 anni (diagnosi di diabete tipo 2 all'età di 49 anni), complicato da retinopatia background e ipertensione arteriosa (diagnosi all'età di 53 anni) controllata con ACE-inibitore.

Dopo il fallimento di un breve periodo di sola terapia dietetica, MF è stato posto in trattamento con sulfoniluree (intolleranza alla metformina) ottenendo un discreto controllo glicemico nei due anni successivi. Dall'età di 53 anni si è assistito a un progressivo deterioramento del controllo glicemico nonostante la titolazione al dosaggio massimo della sulfonilurea e l'aggiunta di inibitori delle alfa-glucosidasi.

L'aggiunta d'insulina NPH (*neutral protamine hagedorn*) *bed-time* (sino a 12 UI) ha consentito un miglioramento della glicemia a digiuno, ma l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è rimasta insoddisfacente (8,2-8,9%).

Il paziente effettua con regolarità l'automonitoraggio domiciliare della glicemia, ma è poco propenso a effettuare modifiche del dosaggio insulinico di propria iniziativa. Effettua tutti i pasti a casa e riferisce di essere molto attento alla dieta prescritta e agli orari di assunzione dei pasti (vedere profilo del paziente in Tab. I).

Data la necessità di intensificare il trattamento, e considerando le caratteristiche individuali del paziente, viene istituita terapia con insulina umana premiscelata (30/70) due volte al giorno e, in seguito, applicato l'attuale schema di triplice somministrazione insulinica:

- umana regolare 10 UI a colazione;
- umana regolare 14 UI a pranzo;
- umana premiscelata 30/70 18 UI a cena.

Le suddette modifiche dello schema terapeutico hanno consentito di migliorare il compenso metabolico generale (HbA_{1c} 7,5%) senza però raggiungere i target raccomandati.

MF si presenta al controllo di routine lamentando un'eccessiva variabilità nei valori glicemici riscontrati tramite autocontrollo (Tab. II).

In particolare ha osservato:

- iperglicemia post-prandiale non modificata dall'aumento di 2 UI di insulina a colazione e 4 a pranzo;

Massimo Boemi
Rita Baldelli
Roberta Ausili
Luigi Lanari

U.O. Diabetologia e Malattie
del Ricambio, INRCA-IRCCS, Ancona

OBIETTIVI

1. Rimarcare l'importanza del buon controllo della glicemia post-prandiale.
2. Rimarcare l'importanza della personalizzazione della terapia insulinica.

Tabella I. Profilo del paziente.

PROFILO GLICOMETABOLICO	CARATTERISTICHE INDIVIDUALI
HbA _{1c} 8,2-8,9%	Educazione all'automonitoraggio
Prevalente iperglicemia post-prandiale	Scarsa attitudine per l'autogestione della terapia
	Stile di vita abitudinario
	Tendenza a seguire una dieta controllata

CORRISPONDENZA

MASSIMO BOEMI
m.boemi@inrca.it

Tabella II. Diario del paziente corrispondente allo step 1. Profili glicemici ottenuti con metodo a scacchiera nel periodo di 8 settimane; il prelievo pomeridiano (ore 17.30) e quello notturno (ore 4.00) sono stati effettuati in seguito a sintomi di ipoglicemia, autogestita dal paziente con ingestione di cibo.

	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM	MEDIA	RANGE
Colazione	106	128	95	140	112	121	104	115	95-128
2 H	212	241	186	220	172	256	215	214	172-256
Pranzo	132	156	88	115	79	151	98	117	79-156
2 H	204	278	215	186	194	295	195	224	186-295
17-18					64				
Cena	115	73	141	99	185	136	154	129	73-185
2 H	198	186	235	195	318	208	262	229	186-318
24-1	125	131	112	144	166	135	140	136	112-166
3-5			81						
								166	73-318

- sintomatologia riferibile a ipoglicemia nella tarda mattinata, fenomeno accentuato dall'aumento del dosaggio insulinico;
- evenienza di crisi ipoglicemiche nel tardo pomeriggio dopo l'incremento dell'insulina a pranzo (8 episodi in 1 mese);
- modesto incremento ponderale (1 kg);
- rare ipoglicemie notturne (1 ogni 3 settimane in media).

Domanda

Quando si è resa necessaria l'intensificazione della terapia insulinica, perché si è scelto di passare dalla monosomministrazione di insulina basale a uno schema terapeutico a iniezioni multiple giornaliere (MDI) con insuline premiscelate piuttosto che con *basal/bolus*?

Risposta

Il compenso glicemico non soddisfacente del paziente, nonostante un discreto controllo della glicemia a digiuno, suggerisce la necessità di intensificare il trattamento allo scopo di ottenere anche un buon controllo glicemico nel periodo postprandiale¹. Le caratteristiche personali del paziente, che dimostra una scarsa attitudine per l'autogestione della terapia, possiede uno stile di vita abitudinario, con tendenza a seguire una dieta controllata, permettono l'implementazione di uno schema terapeutico a iniezioni multiple (MDI) limitato a due o tre somministrazioni giornaliere.

Caso clinico: 2° step

Sulla base delle informazioni raccolte nello step 1, viene programmata registrazione continua della glicemia tramite holter per 72 ore, effettuata dopo 7 giorni. La registrazione holter (Fig. 1) conferma quanto evidenziato dal monitoraggio domiciliare, ovvero l'eccessivo picco glicemico post-prandiale con tardiva normalizzazione dei valori glicemici e tendenza all'ipoglicemia pre-prandiale. Emerge inoltre che nei giorni lavorativi, per motivi pratici e per paura di ipoglicemie, il paziente effettua la somministrazione

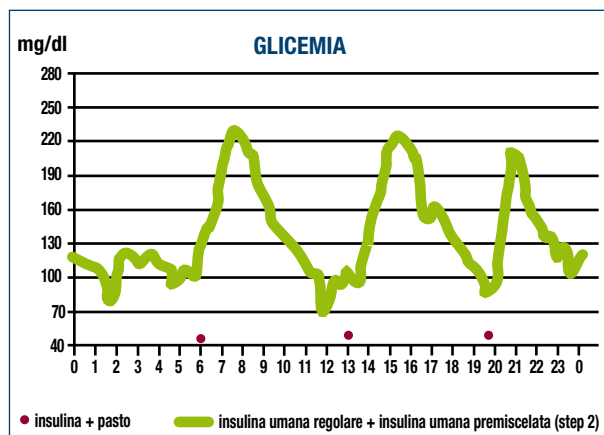


Figura 1.

Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 2, prima della modifica della terapia.

insulinica immediatamente prima dei pasti. Nei giorni festivi il paziente anticipa l'iniezione di 10-15 minuti. Dal colloquio si evidenzia anche un'assunzione di carboidrati a colazione lievemente superiore alla dose raccomandata.

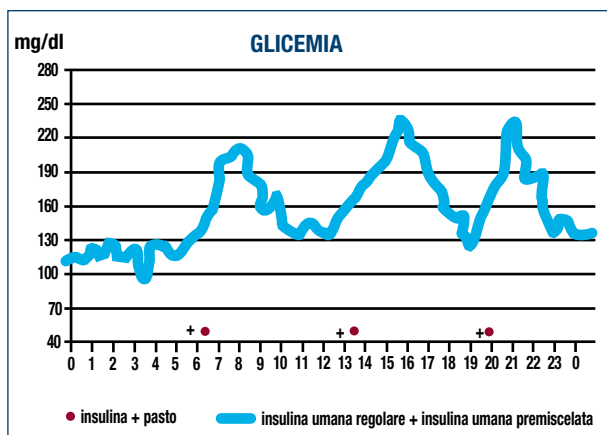
Le informazioni raccolte portano a modificare le raccomandazioni per il paziente nel modo seguente:

- si ripristinano i dosaggi originari di insulina (10 + 14 + 18);
- si chiede al paziente di anticipare l'iniezione 30 minuti prima del pasto in forma costante approfittando di un periodo di ferie;
- si riduce l'apporto di carboidrati a colazione;

Viene programmato un nuovo controllo della glicemia con misurazione continua sottocutanea (CGMS) dopo 2 settimane (Fig. 2).

Domanda

L'intervento sullo stile di vita del paziente ha permesso di compensare significativamente i difetti del suo profilo glicemico?

**Figura 2.**

Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 2, dopo la modifica della terapia.

Risposta

L'insulina umana, somministrata per via sottocutanea, ha un inizio d'azione ritardato di circa 30-40 minuti rispetto al momento dell'iniezione e inoltre il profilo farmacocinetico è caratterizzato da un picco inferiore alle necessità fisiologiche². In aggiunta, tale picco d'azione è raggiunto dopo circa 100-150 minuti³ e la durata d'azione è spesso superiore a quella del periodo post-prandiale, contribuendo a incrementare il rischio di ipoglicemie³.

L'utilizzo di insulina umana rende quindi necessario anticipare la somministrazione di almeno 30-45 minuti rispetto al pasto. Molti pazienti, come nel caso di MF, non rispettano tali tempistiche di somministrazione sia per motivi pratici, sia per paura delle ipoglicemie⁴.

Dato che il paziente tendeva a somministrare l'insulina umana con tempistiche scorrette (amplificandone le limitazioni di cinetica), si è pensato di intervenire correggendo le abitudini del paziente. I cambiamenti introdotti nello step 2 hanno però prodotto effetti pressoché irrilevanti sulle glicemie post-prandiali.

Studi sulla somministrazione pre- e post-prandiale dell'insulina umana regolare e delle insuline umane premiscelate rispetto alle rispettive formulazioni con analoghi dell'insulina^{5,6} hanno evidenziato la maggiore flessibilità di somministrazione delle formulazioni di analoghi grazie a profili farmacocinetici più sovrapponibili alle necessità fisiologiche.

Caso clinico: 3° step

Considerata la scarsa risposta in termini di miglioramento della glicemia post-prandiale, la terapia viene modificata in:

- insulina aspart bifasica 70/30 10 U a colazione;
- insulina aspart bifasica 70/30 14 U a pranzo;
- insulina aspart bifasica 30/70 18 U a cena.

Viene programmata visita di controllo a 2 mesi con effettuazione di nuova registrazione con CGMS.

Al controllo, il paziente riferisce una migliore qualità di vita, un ridotto numero totale di episodi ipoglicemici, in particolare di quelli notturni. Il paziente non ha modificato i dosaggi in modo autonomo rispetto al controllo precedente. I dati dell'automonitoraggio glicemico permettono di evidenziare un miglioramento del profilo glicemico (Tab. III).

La registrazione holter conferma i dati dell'automonitoraggio, ovvero la sostanziale riduzione dell'iperglicemia post-prandiale e stabilizzazione del profilo (Fig. 3).

Domanda

Perché è stato scelto di sostituire l'insulina umana regolare con insulina aspart bifasica 70/30?

Risposta

Mentre i vantaggi dell'insulina aspart bifasica 30/70 rispetto all'insulina umana premiscelata sono stati dimostrati in precedenza^{7,8}, non esistono dati di confronto diretto tra insulina umana regolare e insulina aspart bifasica 70/30. Esistono però dati di confronto tra analogo rapido e insulina umana regolare⁹ e studi di confronto tra analogo rapido e le varie formulazioni di analogo

Tabella III. Profili glicemici ottenuti con metodo a scacchiera su 8 settimane. Prelievo notturno (ore 3.30) effettuato in seguito a sintomi di ipoglicemia.

	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM	MEDIA	RANGE
Colazione	110	99	128	96	99	105	124	109	96-128
2 H	166	158	190	155	162	178	169	168	155-190
Pranzo	129	92	117	84	115	103	121	109	84-129
2 H	188	171	185	150	163	182	195	176	150-195
Cena	92	97	101	106	89	141	124	107	89-141
2 H	170	173	181	165	172	198	203	180	165-203
24-1	122	130	132	119	108	129	145	126	108-145
3-5					65				
								139	84-203

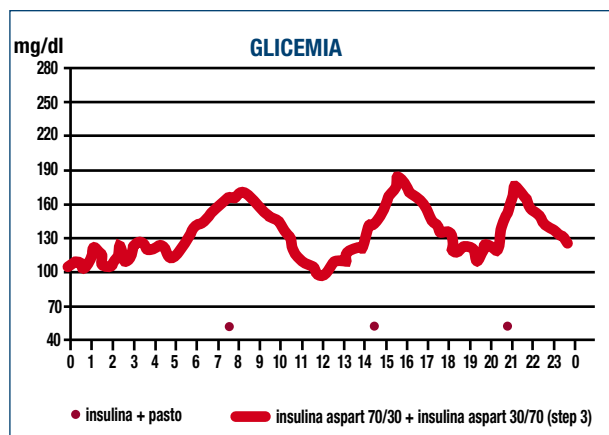


Figura 3.

Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 3, dopo il passaggio all'utilizzo di analogo bifasico.

rapido protaminato.

In particolare, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, *crossover*, condotto in 32 pazienti con diabete tipo 1, le farmacocinetiche dell'insulina aspart (IAsp) e delle sue varie formulazioni protaminate (70/30; 50/50; 30/70) sono state analizzate mediante *clamp* euglicemico dopo somministrazione di 0,4 U/kg di insulina¹⁰.

Le concentrazioni plasmatiche di insulina aspart nelle prime due ore e nelle prime sei ore dopo la somministrazione aumentavano con l'aumentare della percentuale di insulina aspart solubile presente nella formulazione, quindi l'effetto massimo sulla glicemia ($GI_{R_{max}}$) era maggiore per l'insulina aspart e progressivamente minore per l'insulina aspart bifasica 70/30, 50/50 e 30/70.

Analogamente, le concentrazioni plasmatiche di insulina aspart rilevate nel periodo di 12-28 ore dopo la somministrazione diminuivano progressivamente con l'aumentare della percentuale di insulina aspart solubile presente nella formulazione, quindi la

durata d'azione era maggiore per l'insulina aspart bifasica 30/70 ma progressivamente e significativamente minore per l'insulina aspart bifasica 50/50, 70/30 e l'insulina aspart solubile, rispettivamente.

In sintesi, il profilo d'azione dell'insulina aspart bifasica 70/30 possiede caratteristiche intermedie tra quello dell'insulina aspart e quello dell'insulina umana regolare, con un picco d'azione che si avvicina a quello dell'analogo rapido, ma con una durata d'azione maggiore, rispetto a quest'ultimo, grazie alla presenza di una componente pari al 30% di insulina ad azione ritardata. Tali caratteristiche potrebbero suggerire, per l'insulina aspart bifasica 70/30, un impiego ottimale in situazioni in cui, per esempio, la distanza tra i pasti sia prolungata e la dieta preveda il consumo di cibi con elevato contenuto glucidico, tipico della dieta mediterranea.

Sulla base di questa considerazione, nel presente caso clinico, per cercare di contenere le eccessive escursioni glicemiche postprandiali, e nello stesso tempo mantenere il controllo glicemico interprandiale, è stato scelto di sostituire l'insulina umana regolare con insulina aspart bifasica 70/30.

Commento

La gestione del presente caso è particolarmente istruttiva perché dimostra da un lato l'utilità dell'educazione del paziente a uno scrupoloso autocontrollo, dall'altro suggerisce l'holter glicemico come alternativa all'automonitoraggio, per esempio in pazienti poco collaborativi. È importante sottolineare che il monitoraggio continuo della glicemia è eseguito da un limitato numero di Servizi di Diabetologia, essendo una procedura complessa e costosa, pertanto da ritenersi complementare e non alternativa a un adeguato automonitoraggio glicemico in casi selezionati.

La disponibilità di profili glicemici completi, ottenuti con l'automonitoraggio oppure con la registrazione continua della glicemia, nel caso qui presentato hanno permesso di evidenziare flut-

Tabella IV. Confronto fra il profilo glicemico medio del paziente MF in corrispondenza dello step 2 (prima del passaggio ad analogo bifasico [arancione]) e dello step 3 (dopo il passaggio ad analogo bifasico [verde]).

	MEDIA	RANGE	Δ	Δ%	MEDIA	RANGE	Δ	Δ%
Colazione	115	95-128	99	86	109	96-128	59	54
2 H	214	172-256			168	155-190		
Pranzo	117	79-156	107	91	109	84-129	67	61
2 H	224	186-295			176	150-195		
Cena	129	73-185	100	77	107	89-141	73	68
2H	229	186-318			180	165-203		
24-1	136	112-166			126	108-145		
Media	166	73-318			139	84-203		
HbA _{1c} %	7,5				6,8			
Media pre-prandiale	120		122	85	108		67	62
Media post-prandiale	222				175			

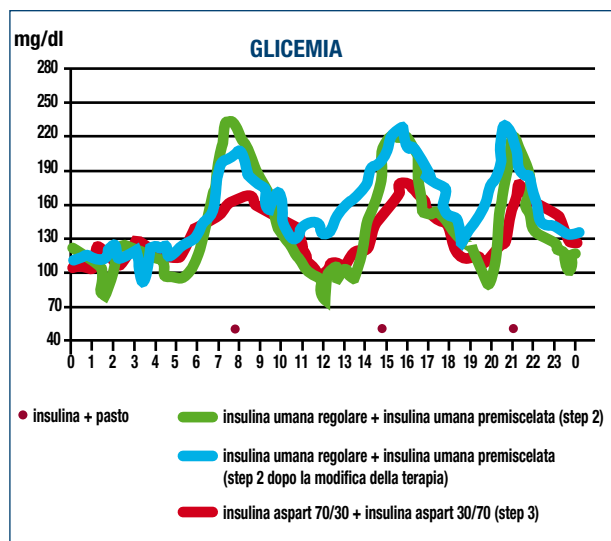


Figura 4.

Giornate campione, registrate mediante *holter* glicemico, relative agli step 2 e 3.

tuazioni glicemiche altrimenti non sospettabili sulla base di una superficiale lettura del controllo glicemico medio raggiunto dal paziente, seppure discreto (HbA_{1c} 7,5% in corrispondenza dello step 2).

La modifica dello schema di trattamento da insulina NPH *bed-time* a insulina umana regolare (colazione e pranzo) + insulina umana premiscelata (30/70) alla sera ha consentito di raggiungere buoni valori a digiuno, prima di pranzo e cena. La glicemia media (166 mg/dL) era sostanzialmente in linea con la glicosilata (7,5%), ma tale media era prodotta da ampie fluttuazioni glicemiche nelle 24 ore, come dimostrato dall'importante delta di variazione glicemica dopo l'assunzione di cibo (circa 100 mg/dL fra prima e dopo i pasti) (Tab. IV, arancione).

Le ampie escursioni glicemiche nel periodo post-prandiale rivelano un sostanziale deficit nell'apporto di insulina in corrispondenza del pasto. Tale deficit, causato dai limiti farmacocinetici delle formulazioni a base di insulina umana solubile e premiscelata, non è stato corretto neanche tramite l'ottimizzazione dei dosaggi (aumento del rischio di ipoglicemia) o delle tempistiche di somministrazione dell'insulina, ed era inoltre evidente sia in occasione della colazione e del pranzo (in corrispondenza dei quali era somministrata l'insulina umana regolare), sia in occasione della cena (in corrispondenza della quale era somministrata l'insulina umana premiscelata 30/70).

Le formulazioni di analoghi bifasici coniugano, in un solo prodotto, i vantaggi dell'analogo rapido dell'insulina (miglior controllo della glicemia postprandiale, somministrazione flessibile rispetto al pasto) con quelli di una formulazione premiscelata contenente anche una frazione a più lunga durata d'azione (cristalli di analogo rapido

protaminato). Essi permettono perciò di iniziare e intensificare la terapia insulinica in maniera flessibile ed efficace e offrono l'opportunità di schemi semplici con un basso rischio di ipoglicemia.

Per cercare di ovviare ai suddetti limiti farmacocinetici delle insuline umane, nel presente caso clinico l'insulina umana regolare è stata quindi sostituita con insulina aspart bifasica 70/30, mentre l'insulina umana premiscelata è stata sostituita con insulina aspart bifasica 30/70.

I profili ottenuti tramite il monitoraggio continuo della glicemia negli step 1, 2 e 3 sono sovrapposti in Figura 4 ed evidenziano la riduzione delle fluttuazioni glicemiche dopo il trattamento con insulina aspart 70/30 + insulina aspart 30/70. La riduzione delle fluttuazioni era raggiunta grazie a un migliore controllo della glicemia post-prandiale e inter-prandiale (Tab. IV, verde).

Infine, il paziente ha riferito una migliore qualità di vita, che potrebbe essere correlabile sia al contenimento delle escursioni glicemiche postprandiali, sia alla flessibilità di somministrazione dell'analogo dell'insulina rispetto all'insulina umana.

Bibliografia

- Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- Barnett AH, Owens DR. *Insulin analogues*. Lancet 1997;349:47-51.
- Christiansen JS. *Insulin aspart: rapid control for postmeal glucose excursion*. Expert Rev Endocrinol Metab 2007;2:587-97.
- Overmann H, Heinemann L. *Injection-meal interval, recommendations of diabetologists and how patients handle it*. Diab Res Clin Pract 1999;43:137-42.
- Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, et al. *Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus*. Diabet Med 2000;17:371-5.
- Kapitzka C, Rave K, Ostrowski K, Heise T, Heinemann L. *Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin aspart 30 injected immediately before a meal*. Diabet Med 2004;21:500-1.
- Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart*. Eur J Clin Pharm 2000;56:399-403.
- Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. *Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients*. Diabet Med 2002;19:393-9.
- Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S. *Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications*. Nature 1988;333:679.
- Rave K, Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. *Différentes préparations prémélangées d'insuline aspart biphasique sont caractérisées par des différences notables en termes de délai et de durée d'action*. ALFEDIAM, March 2007.

La malattia renale cronica di Alberto ... un fulmine a ciel sereno ...

**Marco Passamonti
Umberto Alecci**

Medici di Medicina Generale;
Collaboratori Area Metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale

OBIETTIVI

1. Riconoscere la condizione di insufficienza renale cronica, particolarmente in uno stadio iniziale, come fattore di rischio indipendente che si correla a un aumento degli eventi cardiovascolari, del rischio di decesso e di ospedalizzazione.
2. Rimarcare l'importanza del raggiungimento del target raccomandato di pressione arteriosa come uno dei più importanti obiettivi da raggiungere nella gestione del paziente con insufficienza renale cronica.

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Caso clinico: 1° step

Alberto, 63 anni, insegna lettere alla scuola media del paese. Fuma (non più di 10 sigarette al giorno) da circa 30 anni. Non è un frequentatore dell'ambulatorio del suo Medico di Medicina Generale (MMG), ma visto l'aumento del proprio peso corporeo decide di iscriversi alla palestra vicina all'istituto in cui lavora. Si presenta presso lo studio del MMG per ottenere il certificato di buona salute richiesto.

Il MMG consulta la cartella clinica (informatica), notando che sono passati tre anni dall'ultimo accesso in ambulatorio. Alberto segnala un soggettivo benessere facendo però riferimento all'aumento del peso corporeo dovuto all'assenza di attività fisica. Il MMG verifica l'indice di massa corporea (BMI): altezza 1,68 m; peso 77,50 kg, BMI 27,5. La pressione arteriosa (PA) è 150/92 mmHg, la circonferenza addominale 104 cm. Il MMG conferma l'eccesso ponderale e segnala, anche in considerazione dell'elevata circonferenza addominale, la necessità di effettuare alcuni accertamenti ematochimici. Dopo aver fornito adeguati consigli relativi alla riduzione del peso corporeo e alla cessazione del fumo di sigaretta, il MMG avverte Alberto circa il riscontro della PA elevata e lo invita a successivi controlli verificando uno stato di "aprensione" del paziente. Il MMG di Alberto lavora in una medicina di gruppo con la presenza di un'infermiera che, tra i molteplici compiti affidati, ha anche quello di controllare i valori pressori in modo seriato per ottenere dati atti a permettere di differenziare un'ipertensione arteriosa rispetto a una condizione di ipertensione da "camice bianco". Nelle successive 3 settimane Alberto misura la PA per 6 volte con un riscontro di valore medio di PA di 148/90 mmHg. Dopo qualche giorno, Alberto si presenta con gli accertamenti precedentemente richiesti: glicemia basale 100 mg/dl, colesterolo totale 268 mg/dl, trigliceridi 198 mg/dl, colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) 46 mg/dl, colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) 182,4 mg/dl, creatinina 1,2 g/dl, esame delle urine normali. Il MMG, alla luce del valore di creatininemia normale-alto, calcola il filtrato glomerulare (GFR) utilizzando la formula di Cockcroft-Gault: 69 ml/min. Rimarca, inoltre, l'elevato valore del colesterolo LDL e non trascura il valore glicemico che viene giudicato appena più elevato dei valori di normalità. Il MMG pone la diagnosi di ipertensione arteriosa di grado 1 e stato di insufficienza renale allo stadio 2.

Domanda

Le conclusioni diagnostiche del MMG sono appropriate?

Risposta

1. Circa la diagnosi di ipertensione arteriosa, come ben noto, le linee guida pubblicate nel 2007 a opera della *European Society of Hypertension* (ESH) e della *European Society of Cardiology* (ESC) ¹ (Tab. I) classificano il valore pressorio di Alberto (media di più determinazioni: 148/90 mmHg) come ipertensione arteriosa di grado 1.
2. Corretto anche il giudizio circa il valore glicemico di Alberto, interpretato come meritevole di un successivo controllo perché superiore rispetto al valore di normalità. La Tabella II mostra come giudicare i valori glicemici alla luce delle raccomandazioni delle linee guida di pratica clinica più recenti e internazionalmente condivise ^{2,3}.
3. Corretta la diagnosi di malattia renale cronica (CKD) posta. Utile un breve approfondimento per giustificare questa affermazione. Molteplici sono i dati in letteratura che hanno por-

Tabella I. Definizione e classificazione dei valori di pressione arteriosa.

PRESSIONE ARTERIOSA (MMHG)	SISTOLICA		DIASTOLICA
Ottimale	< 120	e	< 80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥ 180	e/o	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	e	< 90

L'ipertensione sistolica isolata è suddivisa anch'essa in gradi 1, 2, 3 a seconda dell'entità dell'incremento pressorio sistolico negli intervalli indicati, mentre i valori pressori diastolici rimangono per definizione inferiori a 90 mmHg. I gradi 1, 2, 3 corrispondono alla classificazione di ipertensione lieve, moderata e grave. Questa terminologia è stata omessa per non creare problemi interpretativi con la quantificazione del rischio cardiovascolare globale.

Tabella II. Interpretazione clinica dei valori glicemici.

GLICEMIA (MG/DL) A DIGIUNO	INTERPRETAZIONE CLINICA
< 100	Normalità
100-125	IFG
≥ 126	Diabete mellito

2-ORE DOPO OGTT (75 G)	
< 140	Normalità
140-199	IGT/pre-diabete
≥ 200	Diabete mellito

IFG = alterata glicemia a digiuno; IGT = ridotta tolleranza glucidica;
OGTT = curva da carico con 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua.

tato a giudicare la CKD un "problema di salute pubblica" in tutto il mondo ⁴. La CKD è oggi sottodiagnosticata e sottotrattata. Nel 2002 la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) del *National Kidney Foundation* (NKF) ha pubblicato le *Clinical Guidelines* per la CKD ⁵⁻⁷. Nella Tabella III compare la definizione, mentre la Figura 1 mostra, con il modello "a orologio in senso anti-orario", presentato da Parmar ⁸, una utile, semplice da comprendere e facile da memorizzare, differenziazione in stadi della malattia.

- Nel 2007, il *Kidney Health* australiano e il *Royal Australian College of General Practitioners* hanno pubblicato le raccomandazioni cliniche per identificare e trattare i soggetti con CKD ⁹, dove si legge che il GFR è ampiamente accettato come il miglior parametro per misurare la funzione renale, ma più accurata, rispetto all'equazione di Cockcroft-Gault, usata dal MMG di Alberto, particolarmente nei soggetti anziani, negli obesi e nei pazienti con un pregresso declino della funzionalità renale, è l'equazione del *Modification of Diet in Renal*

Disease (MDRD) che alcuni laboratori di analisi cominciano a utilizzare nel referto con il termine GFR o filtrato renale glomerulare (FRG) calcolato.

Caso clinico: 2° step

Alla luce delle diagnosi poste il MMG di Alberto si pone i seguenti obiettivi di trattamento e follow-up: escludere che alla base della CKD ci sia una patologia renale trattabile; rallentare la progressione della malattia cronica e ridurre con aggressività i fattori di rischio cardiovascolari. Motiva Alberto, con determinazione, alla cessazione del fumo di sigaretta, alla riduzione del peso corporeo, all'aumento dell'attività fisica, a un'alimentazione con minor intake di sodio. Prescrive un'indagine ecografia dell'apparato urinario, ramipril 10 mg 1cpr/die, simvastatina 40 mg 1cpr/die e un *check* degli esami ematochimici e urine dopo 2-3 mesi.

Dopo 2,5 mesi di trattamento i valori sono i seguenti: glicemia basale 96 mg/dl, colesterolo totale 167 mg/dl, trigliceridi 99 mg/dl, colesterolo HDL 48 mg/dl, colesterolo LDL 99,2 mg/dl, creatinina 1,18 g/dl, microalbuminuria 14 mcg albumina/mg creatinina, esame delle urine, sodio e potassio nella norma; GFR, con formula di Cockcroft-Gault, di 69 ml/min. Il peso corporeo si è ridotto a 76 kg, portando il BMI a 26,9. PA: 128/78 mmHg. L'ecografia dell'apparato urinario viene giudicata nella norma.

Domanda

Condividi gli obiettivi e la conseguente scelta terapeutica del MMG?

Risposta

Sempre facendo riferimento alle raccomandazioni citate ⁹, possiamo giudicare appropriati sia gli obiettivi sia le scelte terapeutiche del MMG. Infatti, la prima considerazione è che Alberto,

Tabella III. Definizione di malattia renale cronica secondo quanto proposto dal National Kidney Foundation.

La malattia renale cronica è definita come danno renale o diminuzione del filtrato renale per un tempo ≥ 3 mesi.
Calcolo del filtrato glomerulare < 60 ml/min/1,73 m² per un tempo ≥ 3 mesi

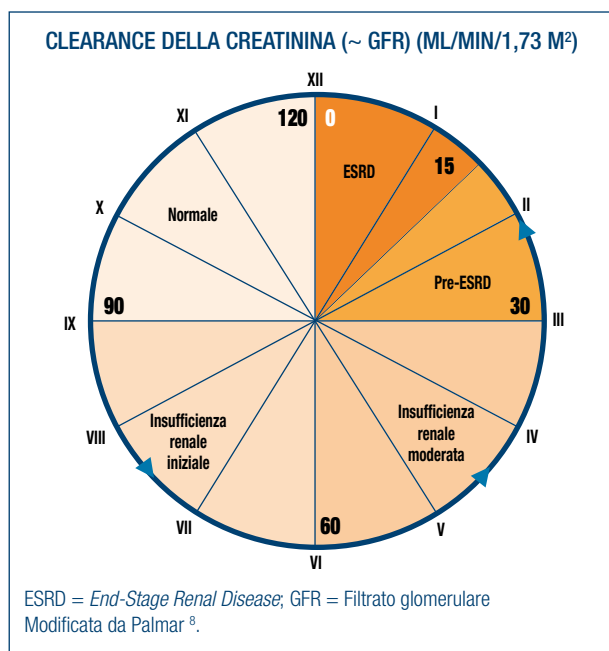


Figura 1.
Stadi della disfunzione renale. Il modello “a orologio in senso anti-orario”.

per lo stadio di CKD, non necessita di invito alla consulenza nefrologica a meno che non si riescano a raggiungere i target terapeutici ⁹. Sappiamo bene che la CKD può essere causa o aggravare una condizione di ipertensione arteriosa e che questa contribuisce al peggioramento della CKD. Il target pressorio da raggiungere in tutti i pazienti con CKD ⁸ è < 130/85 mmHg. L'indicazione è ancora più rigida, < 125/75 mmHg, in chi manifesta anche proteinuria (≥ 1 g/24 ore). Alberto è, per questa variabile, a target. Corretto è l'uso di un ACE-inibitore. Sebbene la statina interferisca non significativamente sulla progressione della CKD, essa rappresenta un trattamento fondamentale per la riduzione dell'elevato rischio cardiovascolare del soggetto con CKD ^{8,9}. Corretto l'uso della statina, come pure l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl, target specifico perfettamente raggiunto.

Caso clinico: 3° step

Il MMG rimarca la necessità di continuare nello stile di vita che ha consentito l'ottenimento della normoglicemia e la riduzione del peso corporeo.

Programma una rivalutazione delle condizioni clinico-ematologiche dopo 6 mesi.

Domanda

Il management del MMG è consono?

Risposta

Le citate raccomandazioni ⁹ indicano una valutazione del soggetto con CKD allo stadio sia 1 sia 2 ogni 3-6 mesi. È utile se-

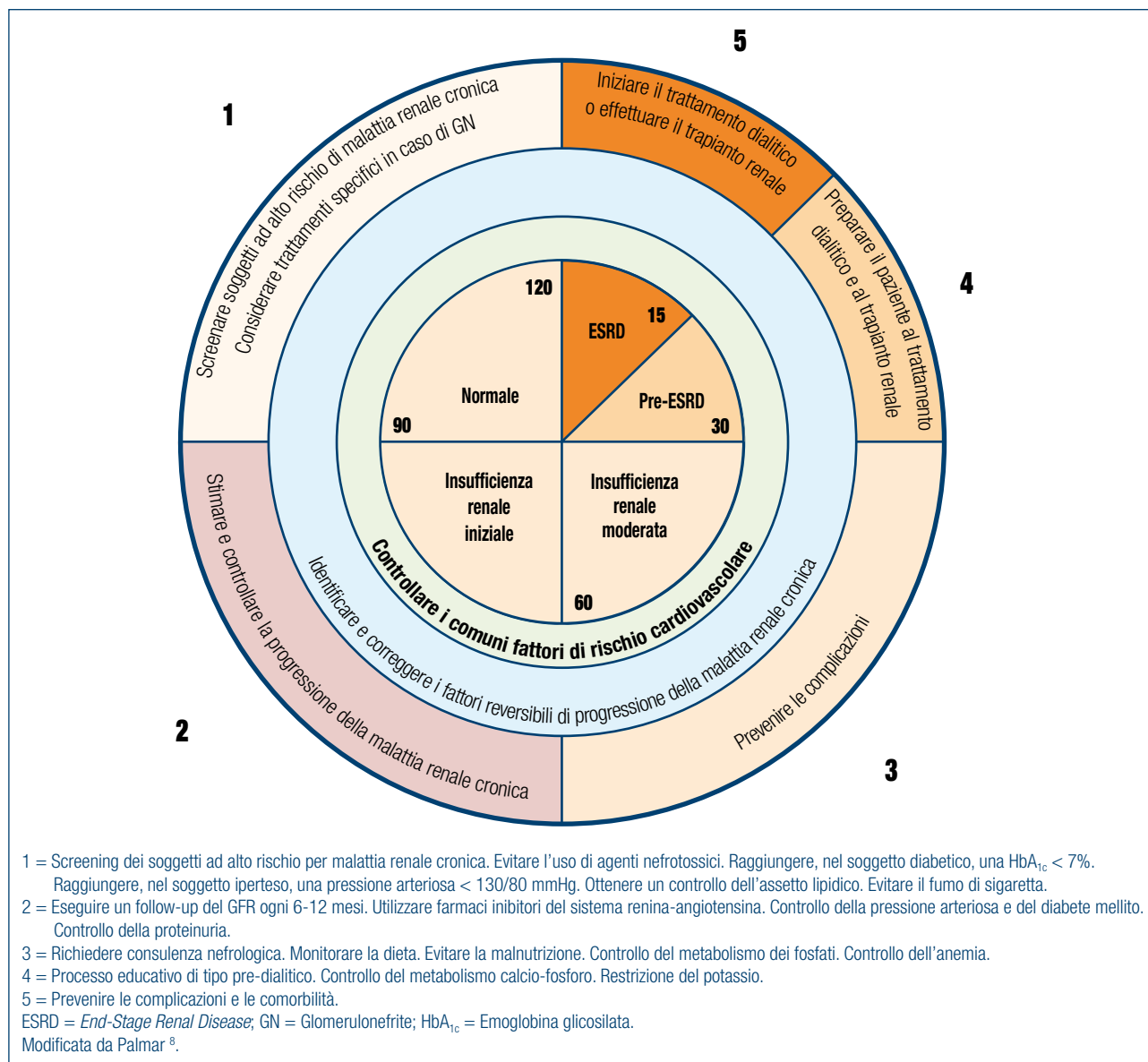
gnalare quali sono gli aspetti da valutare (con riferimento alla valutazione clinica: PA, peso corporeo, *dipstick* urinario; accertamenti ematochimici: azotemia, creatinina, elettroliti plasmatici, glicemia, assetto lipidico e calcolo del GFR). È fondamentale perseguire l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare, anche con una puntuale modificazione dello stile di vita.

Commento finale sul caso clinico

La CKD rappresenta uno dei maggiori problemi di sanità pubblica nel mondo. È una condizione “silenziosa”, senza segnali evidenti. È necessario che il medico sappia ricercarla con regolarità nella propria pratica clinica quotidiana. L'omissione dello screening per la CKD rappresenta una perdita di opportunità per migliorare gli *outcomes* ¹⁰ e la qualità della vita nel paziente. La Figura 2 mostra chiaramente come il controllo dei noti fattori di rischio cardiovascolare rappresenti un denominatore comune in tutti gli stadi della CKD ^{8,11}. L'insufficienza renale terminale rappresenta la tappa finale e irreversibile del decorso della CKD che, nella fase precoce, è passibile di interventi capaci di prevenire la progressione della malattia. Alcuni di questi interventi, tra l'altro, sono propri e di stretta pertinenza del MMG (pensiamo al controllo della PA, alla correzione della dislipidemia); altri, spesso, richiedono l'integrazione con un medico consulente, come per esempio il raggiungimento dell'idoneo controllo metabolico per il soggetto con diabete mellito ⁸.

Bibliografia

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl.1):1-68.
- International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. www.idf.com
- Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician* 2004;70:869-76.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl.1):1-266.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm

**Figura 2.**

Sintesi delle strategie terapeutiche.

⁸ Palmar MS. *Chronic renal disease*. BMJ 2002;325:85-90.

⁹ Kidney Health Australia. Endorsed by the Royal Australian College of General Practitioners and the Australian and New Zealand Society of Nephrology. *Chronic kidney disease (CKD) management in general practice. Guidance and clinical tips to help identify, manage and refer CKD in your practice*. www.kidney.org.au or www.rcgp.org.au

¹⁰ Basile J. *Chronic kidney disease: it's time to recognize its presence in our patients with hypertension*. J Clin Hypertens 2004;6:548-51.

¹¹ Passamonti M. *Il ruolo del Medico di Medicina Generale nell'approccio multidisciplinare al paziente con malattia renale cronica*. In: Buccianti G, Alberghini E, Baragetti I, Musacchio N, eds. *L'educazione terapeutica in nefrologia. Da crisalide a farfalla*. Genova: Accademia Nazionale di Medicina 2005: 101-16.

Il Convegno “Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all’assistenza”

Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili,
Brescia

Dal 18 al 19 febbraio 2008, organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità, si è tenuto a Roma il II Convegno sullo stato di implementazione del progetto “Integrazione, Gestione e Assistenza del Diabete” (progetto IGEA). Attuato per prevenire le complicanze del diabete, è stato inserito nel Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 ed è stato ratificato nell'intesa Stato-Regioni Autonome del 23 marzo 2005.

La prima sessione del convegno, che ha visto la partecipazione di specialisti della *Yale University School of Medicine*, è stata dedicata ai meccanismi patogenetici e alle novità della diagnostica clinica per la retinopatia diabetica, valutando i meccanismi molecolari della disfunzione vascolare retinica nei pazienti diabetici e le possibili opportunità terapeutiche.

La seconda sessione, dedicata alla gestione integrata del diabete, è stata aperta da una lettura della dott.ssa G. Imperatore del *Center for Disease Control and Prevention*, Atlanta, USA sui programmi di attuazione del *disease management* negli Stati Uniti. Successivamente, dopo un'introduzione sulle finalità del progetto IGEA, sono state illustrate varie esperienze regionali (Abruzzo, Campania, Emilia Romagna, Friuli, Piemonte) che hanno evidenziato un'estrema eterogeneità delle iniziative che possono riguardare piccole sperimentazioni coinvolgenti poche strutture diabetologiche e solo alcuni Medici di Medicina Generale (MMG) a più ambiziosi piani regionali, che sono però limitati da carenze del finanziamento destinato a incentivare i MMG e potenziare la rete specialistica diabetologica.

La sessione è stata chiusa riportando l'esperienza di gestione integrata attuata a Brescia, che ha evidenziato l'importanza della formazione del paziente per l'aderenza al percorso diagnostico-terapeutico.

La terza sessione del convegno è stata dedicata ai sistemi informativi per la gestione integrata del diabete, evidenziando la necessità, ma anche le difficoltà, di poter integrare le informazioni amministrative e cliniche provenienti dai diversi attori coinvolti nei percorsi di gestione integrata.

La quarta sessione del convegno è stata dedicata alle problematiche delle terapie farmacologiche, evidenziando le opportunità offerte dai nuovi farmaci incretinici, le problematiche aperte da recente metanalisi sull'uso dei glitazoni, sul variegato consumo dei farmaci per il diabete e per le patologie correlate sul territorio nazionale.

L'ultima sessione del convegno è stata dedicata alle problematiche della formazione e informazione per la gestione integrata del diabete. La dott.ssa N. Musacchio ha illustrato il programma formativo realizzato da AMD (Associazione Medici Diabetologi) per formare le strutture diabetologiche nella costruzione dei PDTA (percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali). La dott.ssa M. Trento ha illustrato l'educazione di gruppo come modello per la gestione clinica dei pazienti con diabete di tipo 2. Sono state inoltre evidenziate l'importanza dell'educazione terapeutica e la necessità di formazione di tutti gli attori (MMG, specialista diabetologo, infermiere, dietista, podologo) che partecipano a percorsi di gestione integrata.

CORRISPONDENZA

ANTONINO CIMINO
cimino@spedalicivili.brescia.it

IV Congresso regionale SIMG Sicilia Catania, 23-24 maggio 2008

Umberto Alecci

Presidente Regionale SIMG Sicilia

Consueto appuntamento per la Società Italiana di Medicina Generale siciliana.

Il Congresso, quest'anno a Catania, ha ospitato non solo i soci siciliani, ma anche i referenti nazionali della società.

Particolarmente significativa l'inaugurazione nella suggestiva cornice del complesso monumentale del monastero dei benedettini a San Nicola Arena.

Nel refettorio del convento, ora aula magna della facoltà di Lingue, alla presenza del presidente nazionale Cricelli, del presidente regionale Alecci, del tesoriere nazionale Galvano, del presidente Morgana e del presidente provinciale Fidelbo, il Congresso è stato inaugurato con l'intervento del presidente della Regione Sicilia onorevole Lombardo.

L'intervento del presidente Lombardo è stato particolarmente interessante per gli obiettivi che il governo regionale si pone nella politica sanitaria e per i rapporti istituzionali proposti tra società scientifica e responsabili della gestione della sanità siciliana.

La grande attenzione alle tematiche dell'area metabolica ha approfondito quest'anno gli aspetti di integrazione con l'area geriatrica.

Il prof. Barbagallo ha sottolineato i rischi della malnutrizione dell'anziano e della sarcopenia come acceleratore della fragilità. Il rapporto tra farmaci e anziani è stato trattato dal prof. Corica, con una particolare attenzione agli iporali; il dott. Artale ha curato il diabete nell'anziano, considerando l'inquadramento e gli aspetti propri della gestione da parte del Medico di Medicina Generale.

Particolare interesse ha assunto la discussione sull'uso dei nuovi ipoglicemizzanti nell'anziano.

È emersa la necessità di riconoscere un diverso approccio alla malattia attraverso una più attenta personalizzazione dei protocolli terapeutici nel paziente anziano.

Nella sessione metabolica il dott. Galvano ha trattato i risultati del progetto IGEA in Sicilia, il prof. Galluzzo ha fornito i dati sulla sicurezza dei nuovi farmaci per il diabete, il dott. Passamonti gli obiettivi terapeutici per la Medicina Generale.

La relazione del prof. Cucinotta sulle prospettive di impiego delle incretine ha suscitato una partecipata discussione dalla quale è emerso il disagio della Medicina Generale per il mancato uso di farmaci, nati per l'impiego territoriale ma di fatto relegati alla prescrizione di secondo livello.

Il dott. Pasqualetto e il dott. Di Guardo hanno infine illustrato gli aspetti della dislipidemia e l'importanza della gestione del paziente con elevato rischio cardiometabolico.

Come ogni anno grande successo di iscrizioni e di partecipazione con il consueto arrivederci nel 2009 ad Agrigento.

CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI

umalecci@tin.it

VI Congresso della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare

28 febbraio - 1 marzo 2008

Andrea Comaschi

Responsabile Ufficio Stampa
Aristea International, Roma

La Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), costituita nel 2000 e nata dall'evoluzione del preesistente "Gruppo di Studio per la Cardiopatia Ischemica", attivo fin dal 1995, si è riunita a Genova dal 28 febbraio al 1° marzo presso i Magazzini del Cotone in occasione del VI Congresso Nazionale. Focus principale dell'appuntamento genovese è stata la promozione in tempi rapidi di strategie e interventi di prevenzione cardiovascolare in Italia. Durante il convegno, coordinato da Massimo Volpe, presidente SIPREC e direttore della cattedra di Cardiologia della Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università "La Sapienza" di Roma - Ospedale "Sant'Andrea", si è discusso in particolare dell'enorme impatto clinico-assistenziale e socioeconomico che le malattie cardiovascolari eserciteranno nella popolazione del nostro Paese, mettendo in seria difficoltà la sostenibilità dell'intero Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Si è trattato di una vera e propria "chiamata alle armi", per usare la metafora bellica adottata dagli specialisti per spiegare il loro progetto e per cercare di far capire qual è il livello di allerta. Allerta per il cuore. Per il generale oblio che, secondo gli specialisti, avrebbe inghiottito la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Secondo i dati diffusi dagli specialisti, entro poco più di dieci anni il numero delle persone colpite da queste patologie aumenterà del 25%, gli ospedali non basteranno e non saranno sufficienti le risorse disponibili. Si parla di "epidemia" di malattie di cuore come se fosse un'infezione ma non un azzardo, anche perché la popolazione anziana continua a crescere di anno in anno. La soluzione è imboccare la strada della prevenzione e della diagnosi precoce, ma è una strada lunga e difficile. Analizzando la situazione attuale per capire quello che ci aspetta, oltre il 50% degli infarti riguarda persone che hanno tra i 55 e 65 anni. Troppo giovani, sentenziano i cardiologi. Esistono tutte le armi per poterli evitare, a quell'età. Ma, sembra, non vengono usate. La riprova è fornita dal fatto che secondo gli osservatori SIPREC le persone che arrivano in ospedale con un infarto non sanno neppure di essere persone a rischio, per il semplice motivo che da anni probabilmente sfuggivano a tutti i controlli di routine che a una certa età dovrebbero essere effettuati: semplice misurazione della pressione e del giro vita, esami del sangue.

Un documento di iniziativa per promuovere le strategie e gli interventi di prevenzione cardiovascolare in Italia

Un libro bianco fresco di stampa, stilato da 14 società scientifiche. Già dal titolo, *Call To Action*, in inglese per maggiore efficacia linguistica, si coglie la ferma volontà di fornire un forte contributo sul versante su cui hanno deciso di battersi, quello della prevenzione delle patologie cardiovascolari, responsabili del 44% dei decessi con la previsione di un incremento della spesa sanitaria del 2% annuo. Promotori dell'iniziativa, unica nel suo genere, 14 società scientifiche dei diversi specialisti del settore: dai cardiologi agli ipertensivologi, dai diabetologi agli internisti, dagli esperti di aterosclerosi a quelli della trombosi e della terapia clinica sperimentale. E ancora: gli infermieri, i farmacisti e la federazione delle società medico-scientifiche. Tutti insieme, vista la multidisciplinarietà di queste patologie, hanno elaborato un piano d'azione che si propone come riferimento per i prossimi anni per la politica sanitaria volta alla prevenzione delle patologie cardiovascolari. Destinatari, il ministro della Salute, ASL, Medici di Medicina Generale (MMG), i media. "Ogni anno si sfiora la spesa sanitaria", afferma Volpe, "e se non si fa qualcosa

CORRISPONDENZA

ANDREA COMASCHI
comaschi@aristeia.com

questo buco diventerà una voragine proprio a causa delle patologie cardiovascolari che già assorbono il 60% del totale della spesa". Bisogna far capire alla gente che prevenire si può. Il 90% degli infarti sotto i 65 anni di età è prevenibile controllando semplicemente 5 fattori di rischio: pressione arteriosa, colesterolo, fumo, diabete, obesità. Naturalmente, i primi a essere chiamati in causa dal libro bianco sono i MMG, che hanno un ruolo chiave nella prevenzione. E per i politici l'esempio potrebbe essere quello di seguire il modello inglese. In Gran Bretagna, infatti, 6 mila euro sono destinati a ciascun medico per incentivarlo a effettuare annualmente una serie di controlli sui pazienti a rischio. Il libro bianco propone almeno una misurazione della pressione arteriosa una volta l'anno, 2 volte in pazienti con i valori superiori a 140/90. Strategia simile da adottare anche nei casi di aumento al di sopra della norma del livello del colesterolo.

15 punti per proteggere il cuore

La strategia per proteggere il cuore è elencata nei 15 punti qui sintetizzati.

1. Affiancare e sostenere gli interventi di politica sanitaria volti a promuovere o potenziare la prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. Le società scientifiche si rendono disponibili a sostenere le azioni proposte o intraprese dalle istituzioni. Da promuovere e istituire finanziamenti specifici per ricerche finalizzate alla prevenzione cardiovascolare. Promozione di uno studio volto a stimare con precisione il carico di malattia e dei costi delle malattie cardiovascolari nei prossimi 10-20 anni.
2. Sostenere e implementare le iniziative per ottenere l'interruzione del fumo di sigaretta. Malgrado l'interruzione della legge Sirchia, il livello dei fumatori in Italia resta alto, soprattutto tra i giovani e le donne. Le società scientifiche si impegnano nel far sì che tutti gli operatori sanitari sottolineino l'importanza di smettere.
3. Contribuire a identificare strategie di formazione e comunicazione rivolte alla prevenzione cardiovascolare. Istituzione di un corso di laurea in scienze della prevenzione o scuole di *Public Health*, di corsi di formazione e internati elettivi pre e postlaurea aperti a medici, farmacisti, infermieri, dietisti.
4. Aumentare la consapevolezza dei medici sull'importanza della gestione del rischio cardiovascolare totale. Le figure professionali del SSN vanno messe nella condizione di conoscere e perseguire i benefici derivanti dalla gestione del rischio. I professionisti dovrebbero divenire esempi e attori di controllo del profilo di rischio individuale.
5. Utilizzare ogni rilevazione di potenziali indicatori di rischio cardiovascolare elevato come punto di partenza per avviare la stratificazione del rischio totale. Ad esempio, la presenza di un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus cerebrale) in un familiare di primo grado, specialmente se prematuro, potrebbe essere sfruttata per ricercare nei familiari la presenza di fattori di rischio associati. In particolare, data l'alta prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel nostro paese (oltre il 20% della popolazione adulta), i medici dovrebbero includere la misurazione della pressione in tutti gli adulti almeno una volta l'anno e ripetere il controllo almeno 2 volte l'anno in tutti i soggetti i cui valori risultino superiori a 140/90 mmHg. Una strategia simile dovrebbe essere impiegata per ogni aumento al di sopra della norma dei valori di fattori di rischio cardiovascolare modificabili, in particolare il livello di colesterolo.
6. Valutare il rischio cardiovascolare globale e proiettarne la stima nel tempo. I medici devono valutare il rischio globale. Promuovere l'utilità di proiettare la stima del rischio di un singolo paziente oltre i 60 anni di età o stimare l'aspettativa di vita media per il singolo paziente per ottenere una stima più attendibile e facilmente comprensibile. Incrementare, migliorare le carte del rischio sviluppate nell'ambito del progetto Cuore tramite l'inserimento di dati italiani anche in importanti registri internazionali, come l'*Euro Heart Survey*. È importante comunicare la stima del rischio al paziente nel modo appropriato, chiaro e comprensibile, anche per favorirne l'adesione a programmi di prevenzione. Andrebbe poi promossa la progressiva introduzione nella pratica clinica di altri marcatori di rischio clinici e strumentali. Come in ogni altro processo di *clinical governance*, vanno sviluppati o implementati indicatori di processo come la misurazione della circonferenza addominale, l'autorilevazione dei valori di pressione arteriosa, la presenza di alterazione dell'elettrocardiogramma, bassi livelli di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), albumina nelle urine.
7. Discutere l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare e i vantaggi della prevenzione cardiovascolare. La comunicazione medico-paziente va elevata al rango di vero e proprio strumento di prevenzione.
8. Iniziare precocemente gli interventi diagnostici e terapeutici. I medici devono intervenire precocemente sui fattori di rischio cardiovascolare modificabili attraverso le raccomandazioni, le implementazioni e la verifica delle modificazioni dello stile di vita e degli eventuali interventi terapeutici programmati, anche in pazienti che non sono rigorosamente classificabili come affetti da ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia. È dimostrato infatti che in alcuni pazienti non è opportuno attendere che i livelli di pressione arteriosa, glicemia o colesterolemia divengano francamente elevati o che un paziente raggiunga una certa età o che abbia un evento cardiovascolare maggiore prima di intervenire. Allo stesso modo, gli interventi volti alla riduzione e al mantenimento del peso corporeo per limitare la comparsa di obesità o sindrome metabolica devono essere iniziati precocemente. La regolare attività fisica è un elemento indiscutibilmente capace di ridurre il rischio di sviluppare alterazioni del profilo metabolico legato a obesità e diabete, nonché alterazioni cardiovascolari, tra cui soprattutto l'ipertensione arteriosa. Sono sufficienti 30 minuti 3-5 volte alla settimana di attività aerobica. Il ruolo dell'attività fisica è particolarmente importante tra gli adolescenti e gli anziani. È importante che il medico prescriva attività fisica ed egli stesso la pratichi.

9. Favorire l'impiego di raccomandazioni per la prevenzione semplici, integrate e condivise dalle società scientifiche.
10. Promuovere il ruolo del MMG. Proposta di collegare una quota di salario a risultati verificabili in ambito di prevenzione per il raggiungimento di un obiettivo facilmente misurabile. Utili corsi di formazione in merito.
11. Fornire un supporto culturale e scientifico multidisciplinare alle attività di tutti gli operatori interessati.
12. Identificazione e sostegno delle iniziative delle industrie farmaceutiche e biomediche, di enti pubblici, società scientifiche, fondazioni e associazioni private.
13. Sviluppare manifesti per la prevenzione cardiovascolare.
14. Armonizzare le iniziative e le politiche in ambito UE.
15. Obiettivi annuali o poliennali chiaramente specificati.

Società scientifiche partecipanti:

ANCE (Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri), ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), CERM (Centro Europeo di Risonanze Magnetiche), ESOCAP (*European Society of Cardiovascular Prevention*), FOI (Federazione Ordini dei Farmacisti Italiani), Fondazione Lorenzini, IPASVI (Federazione Nazionale Collegi Infermieri professionali, Assistenti sanitari, Vigilatrici d'infanzia), Ministero della Salute (Osservatore), SID (Società Italiana di Diabetologia), SIIA (Società Italiana per l'Ipertensione Arteriosa), SIMI (Società Italiana di Medicina Interna), SIPREC (Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare), SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi), Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi), SITECS (Società Italiana Terapia Clinica e Sperimentale).

www.siprec.tv è online

La SIPREC ha individuato un nuovo ed efficace strumento per promuovere strategie e interventi per la prevenzione cardiovascolare in Italia: siprec.tv. Si tratta della prima web tv a canali tematici rivolta a cittadini, decisori, istituzioni, medici e operatori sanitari con l'obiettivo di garantire in breve termine concreti benefici sul rischio cardiovascolare globale. Siprec.tv è stata presentata, con largo consenso da parte dei presenti, il 28 febbraio 2008 a Genova in occasione del VI Congresso Nazionale SIPREC. La web tv SIPREC vuole essere uno strumento prezioso e di consultazione immediata che di volta in volta si arricchirà con interviste a esperti del settore, sondaggi e altre informazioni utili su vari aspetti della prevenzione cardiovascolare: dai fattori di rischio all'alimentazione, all'attività sportiva, agli stili di vita, fino ai suggerimenti pratici per "fare prevenzione" nella vita di tutti i giorni. Tramite la web tv, SIPREC mette a disposizione documenti e contributi importanti e informa gli utenti sulle attività della società scientifica allo scopo di divulgare, educare e formare una corretta cultura della prevenzione cardiovascolare. La nuova comunicazione SIPREC mette al centro le persone, che non sono più solo i beneficiari degli effetti di una prevenzione cardiovascolare efficace, ma i veri e propri attori. Abbiamo così pensato di coinvolgere i cittadini chiedendo loro cosa fanno e cosa fanno per la prevenzione cardiovascolare, attraverso una serie di interviste realizzate per le strade di Milano. Dal contributo video, disponibile sulla web tv, è emerso un quadro interessante e stimolante. La invitiamo a collegarsi alla web tv di SIPREC, dove potrà vedere personalmente i primi contributi video: interviste ad alcuni degli esperti intervenuti al Congresso Nazionale di Genova e interessanti sondaggi. Siprec.tv, il nuovo strumento di comunicazione per promuovere la cultura della prevenzione cardiovascolare: facile come la televisione e utile come Internet.

Il trial ONTARGET

Marco A. Comaschi

U.O. Medicina Interna,
Dipartimento di Emergenza e
Accettazione, Azienda Ospedale
Università "San Martino", Genova

Il trial ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint*) riportato da Yusuf et al. sul *New England Journal of Medicine* del 31 marzo ¹, e presentato recentemente all'*American College Scientific Meeting* di Chicago, contiene lezioni importanti per la pratica clinica e illustra molto bene le complessità del disegnare, condurre, analizzare e interpretare gli studi che confrontano i nuovi trattamenti che agiscono in maniera simile a quella delle terapie ormai ben consolidate. L'ONTARGET conferma, al di là di ogni dubbio, che i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB) non sono migliori degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nel ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non. Naturalmente, medici e pazienti potranno ancora scegliere di usare un ARB a parità di efficacia di un ACE inibitore, ma meglio tollerato o di minor costo.

Tuttavia, dimostrare che un farmaco è efficace come un altro è estremamente difficile, sia dal punto di vista statistico, sia dal punto di vista regolatorio. La cosa più simile che possiamo dimostrare è la "non inferiorità", un concetto che qualche volta preoccupa non poco il medico pratico.

Lo studio ONTARGET rappresenta un esempio di un trial di "non inferiorità" di alta qualità. Gli autori, infatti, dimostrano che il telmisartan (alla dose target di 80 mg una volta al giorno) mantiene il 94% del beneficio ottenuto da 10 mg di ramipril una volta al giorno, come riportato dallo studio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) ². In uno studio precedente con un disegno quasi identico, il VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), il valsartan alla dose di 160 mg due volte al giorno manteneva il 100% del previsto e atteso beneficio ottenibile con 50 mg di captopril tre volte al giorno ³. Va notato che la "non inferiorità" non è stata confermata in altri due studi che confrontavano losartan alla dose di 50 mg una sola volta al giorno con il captopril, sempre con lo stesso dosaggio precedente, rilievo che sottolinea l'importanza non solo della scelta del farmaco da comparare, ma anche della dose da usare ^{4,5}.

L'ONTARGET è il quarto trial che confronta gli effetti della combinazione di un ACE inibitore con un ARB rispetto a quelli del solo ACE inibitore. I disegni dei quattro trial differivano però sotto vari aspetti rilevanti. Il VALIANT e l'ONTARGET hanno aggiunto l'ARB a una dose *evidence based* di un ACE inibitore *evidence based*, mentre gli altri due studi – il VHF (*Valsartan Heart Failure*) e il CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) - Added – combinavano un ARB con un ACE inibitore scelto dal medico alla dose da questi stessa decisa. Peraltro, in questi due studi i pazienti avevano tutti uno scompenso cardiaco ^{6,7}.

L'aggiunta di un ARB a una dose piena di un ACE inibitore nel VALIANT e nell'ONTARGET è risultata associata in modo significativo a un aumento di effetti avversi, incluse ipotensione e disfunzione renale. E, malgrado la pressione arteriosa risultasse ridotta, queste combinazioni non hanno diminuito il numero e il rischio relativo di eventi cardiovascolari in confronto al solo ACE inibitore: questo è un rilievo che merita una riflessione e un'analisi approfondita.

Per contro, nel VHF e nel CHARM-Added l'aggiunta di 160 mg di valsartan due volte al giorno o, rispettivamente, di 32 mg di candesartan una sola volta al giorno a un ACE inibitore riduceva il rischio di ricovero per scompenso in entrambi gli studi e la mortalità per cause cardiovascolari nel CHARM-Added. È poco chiaro se questo risultato sia stato dovuto alla tipologia della condizione studiata (lo scompenso) oppure al tipo o alla dose di ACE inibitore, sebbene da analisi *post hoc* sembri probabile che l'associazione dei due farmaci possa essere di beneficio per i pazienti con scompenso ⁸.

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

In conclusione, sia l'ONTARGET sia il VALIANT hanno dimostrato che il telmisartan e il valsartan sono in grado di dare un beneficio simile a quello di un ACE inibitore con buona *evidence* come il ramipril o il captopril. Tuttavia, dal momento che gli ARB costano di più e hanno più effetti collaterali, la loro principale valenza è quella di rappresentare un'alternativa per quei pazienti che non sono in grado di tollerare gli ACE inibitori a causa della comparsa della tosse. L'aggiunta di un ARB a un ACE inibitore non ha benefici aggiuntivi, e provoca anche più eventi avversi nei pazienti vasculopatici, ma sembra essere attiva ed efficace in pazienti con scompenso cardiaco, per quanto nei trial considerati non ci sia stato il confronto di un ARB aggiunto a una dose piena di un ACE inibitore di provata efficacia.

Bibliografia

- ¹ The ONTARGET Investigators. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
- ² Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. N Engl J Med 2000;342:145-53.
- ³ Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both*. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
- ⁴ Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. Lancet 2000;355:1582-7.
- ⁵ Dickstein K, Kjekshus J. *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial*. Lancet 2002;360:752-60.
- ⁶ Cohn JN, Tognoni G. *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med 2001;345:1667-75.
- ⁷ McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. Lancet 2003;362:767-71.
- ⁸ McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators. *Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial*. Am Heart J 2006;151:985-91.

Il diabete

Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili,
Brescia

Un sempre maggior numero di pazienti diabetici naviga in internet per cercare informazioni mediche. La ricerca online è spesso frustrante e si possono trovare informazioni errate o persino pericolose.

Navigare in internet non è necessariamente sbagliato, ma bisogna essere certi che il sito su cui si stanno cercando informazioni sia credibile e degno di fiducia.

Per saperlo occorre prendere sempre in considerazione le fonti delle informazioni, privilegiando quelle che provengono da siti governativi, società scientifiche, università e organizzazioni di volontariato dedicate a offrire servizi medici specialistici che condividono le loro conoscenze attraverso i loro esperti.

Vanno evitati i siti che sponsorizzano un prodotto o un servizio o che invitano ad acquistare un prodotto o a rivelare informazioni personali. Possono contenere informazioni poco obiettive e potrebbe esserci una sovrapposizione tra contenuti editoriali e pubblicitari. Importante è anche accertarsi che il sito riporti notizie e informazioni aggiornate, verificando se alla fine o all'inizio di ogni articolo è riportata la data di pubblicazione.

Inoltre, le informazioni devono essere riconducibili a un autore e/o a una fonte autorevole.

Un altro aiuto può essere quello di rivolgersi ai siti che hanno ottenuto il "bollino" di HONcode (*Health On the Net code*). Questo è un progetto dell'Università di Ginevra che, dopo un'attenta istruttoria, "certifica" i siti di informazione medica che rispondono a determinati requisiti di affidabilità.

Partendo da queste considerazioni, segnaliamo alcuni siti.

<http://www.diabete.it/>



Diabete.it è un portale promosso dall'Associazione Medici Diabetologi ed è dedicato alle persone con il diabete, ai loro familiari e a tutti i soggetti coinvolti o interessati da questa condizione.

L'intento è quello di riuscire a favorire la comunicazione tra pazienti e team diabetologici e di aiutare le persone che si rivolgono a internet per sapere di più sul diabete, fornendo loro informazioni scientificamente verificate ed emotivamente ben calibrate, soprattutto scritte con un linguaggio per non esperti.

Attraverso le informazioni più qualificate, il sito guida sul web ad ampliare le conoscenze sulla malattia, basandosi sulla medicina basata sulle evidenze. Sono presenti esercizi di *problem solving*, testi da potere liberamente scaricare su varie tematiche della formazione del paziente e un'interessante guida per permettere al paziente di non perdersi nei labirinti della burocrazia (invalidità, patente, viaggi all'estero ecc.). Tutte le settimane sono previste delle chat con partecipazione di esperti.

CORRISPONDENZA

ANTONINO CIMINO

cimino@spedalicivili.brescia.it

<http://www.progettodiabete.org/>

Fondato e animato da un gruppo di genitori di bambini e ragazzi con il diabete con l'aiuto di medici specialisti. Il sito è nato

per fornire un aiuto alle persone che sono a contatto con il diabete, offrire un luogo di incontro e discussione sul diabete attraverso forum, mailing-list, chat room ecc., informare sui nuovi prodotti in commercio o in sperimentazione, diffondere le conoscenze sulla malattia, abbattere ogni forma di discriminazione e pregiudizio sulla malattia ed essere un punto di riferimento e aggregazione per le associazioni.

Al suo interno, oltre alle informazioni di carattere medico fornite da uno staff di specialisti che offrono la loro consulenza gratuitamente, il sito fornisce molti interessanti e utili riferimenti alla legislazione italiana sul diabete, sulle associazioni nazionali e internazionali e su quanto viene scritto nelle pubblicazioni specializzate, con uno spazio dedicato agli scambi di informazioni tra pazienti e parenti e uno all'umorismo e ai passatempi.

<http://www.portalediabete.org/>

Portale Diabete

Questo sito, nato da un impegno volontario, propone informazioni aggiornate sui trattamenti più avanzati disponibili soprattutto per i pazienti con diabete di tipo 1 e sulle possibilità di accesso a questi trattamenti.

Oltre a presentare i nuovi trattamenti, il sito mira a un continuo aggiornamento sulle strategie di ricerca più innovative dirette alla cura e a offrire inoltre la possibilità di scambiare informazioni, supporto e conoscenza attraverso lo sviluppo di una comunità diabetica online.

<http://www.modusonline.it/>

È il sito della rivista "Modus", edita da Roche Diagnostics e distribuita alle persone interessate al diabete, che attraverso questo sito ha inteso aprirsi

maggiormente al dialogo con i lettori. Oltre ai contenuti della rivista comprende interviste, news dove sono pubblicate informazioni provenienti dal mondo della ricerca, un elenco delle associazioni dei pazienti, approfondimenti. Permette inoltre di scaricare libri.

<http://www.diabete.net/>

Questo sito web è stato sviluppato da Bayer SpA. Comprende news

dove sono pubblicate informazioni provenienti dal mondo della ricerca, un elenco delle associazioni dei pazienti, con informazioni riguardanti le loro attività, e delle strutture diabetologiche. Permette inoltre di conoscere la legislazione che regola l'assistenza diabetologica. Infine, è possibile scaricare numeroso materiale sulla formazione del paziente.

<http://www.diabetes.it/>

Questo sito, realizzato dalla Novo Nordisk, contiene molte informazioni sul diabete di tipo 1 e 2, le complicanze della malattia, le problematiche della

malattia dall'infanzia all'età adulta.

<http://www.diabetes.org/><http://www.diabetes.org.uk/>

Sul sito dell'*American Diabetes Association* e del *Diabetes UK* i pazienti possono trovare numerose informazioni sulla malattia diabetica, sul trattamento del diabete di tipo 1 e 2, sul-

le novità della ricerca e strumenti utili per la sua gestione della malattia.

<http://www.childrenwithdiabetes.com/>

The online community for kids, families and adults with diabetes.

The online community for kids, families and adults with diabetes

La missione del sito è quella di promuovere la comprensione del trattamento del diabete, soprattutto nei bambini, per aiutare le famiglie e i pazienti ad avere una cura senza restrizioni e informazioni scientifiche controllate e comprensibili.

<http://www.diabetenolimits.org/>



Diabete No Limits Onlus (DNL) nasce nell'agosto 2007 con lo scopo di diffondere tra le persone con diabete uno stile di vita attivo in cui lo sport è parte integrante della propria terapia diabetica.

Attraverso un sito/portale internet moderno, dinamico e accattivante e iniziative ben organizzate e partecipate, DNL si propone di aggregare persone con diabete motivate a dimostrare che nonostante una patologia cronica si possono coltivare le proprie passioni, realizzare i propri progetti e i propri sogni.

<http://www.aniad.org/>



L'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici è un'associazione di volontariato senza fini di lucro, apartitica, apolitica, che si propone la diffusione di una sana cultura dell'attività fisica e dello sport fra i soggetti diabetici di tipo 1 e 2, al fine di migliorare il livello di consapevolezza e di educazione terapeutica e contribuire al pieno inserimento sociale della persona diabetica, al raggiun-

gimento di un accettabile compenso glico-metabolico e alla prevenzione delle complicanze croniche. Sul sito si possono trovare numerose informazioni su come il paziente diabetico possa gestire l'attività fisica sia amatoriale sia agonistica, con numerose testimonianze di pazienti.

RACCOMANDAZIONI

Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico

**Gruppo di Lavoro
Intersocietario
Associazione Medici
Diabetologi e Società Italiana
di Diabetologia**

Componenti del Gruppo di Lavoro

Renzo Cordera

Università di Genova

Domenico Cucinotta

Università di Messina (Coordinatore)

Salvatore De Cosmo

*IRCCS Ospedale Casa Sollievo della
Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

Alberto De Micheli

Azienda Ospedaliera Universitaria

"San Martino", Genova

Antonio Pontiroli

Università e Ospedale "San Paolo", Milano

Giorgio Sesti

*Università "Magna Graecia" di Catanzaro
(Coordinatore)*

Coordinamento Organizzativo

Science Promotion s.r.l.

Introduzione e metodologia

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una malattia a elevata diffusione in tutto il mondo e la sua prevalenza è in continua crescita, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Sebbene le cause del DMT2 siano ignote, è ampiamente dimostrato che fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per lo sviluppo della malattia. Alla patogenesi del DMT2 concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo), sia difetti della secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica. L'aumentata prevalenza del DMT2 è in larga parte imputabile all'incremento dell'obesità e alla concomitante riduzione dell'attività fisica. Oltre l'80% dei soggetti con DMT2 è in sovrappeso e l'obesità e la sedentarietà sono i principali fattori di rischio. Pertanto la corretta alimentazione e l'esercizio fisico sono elementi fondamentali nel trattamento del DMT2 e fanno parte integrante della strategia terapeutica della malattia. Tuttavia meno del 10% dei pazienti affetti da DMT2 mantiene livelli glicemici accettabili nel tempo, nonostante un valido regime alimentare e un costante esercizio fisico. Quando questi interventi sullo stile di vita falliscono è indicato l'intervento farmacologico, al fine di ottenere un adeguato controllo glicemico.

Nello sviluppo di una strategia terapeutica per il DMT2 va ricordato che la malattia è caratterizzata da un progressivo deficit della funzione della β -cellula pancreatica, che non riesce nel tempo a produrre la quantità di insulina necessaria per compensare i difetti di azione periferica. Dal punto di vista terapeutico questo progressivo declino si manifesta con la necessità di trattare i pazienti con due o tre ipoglicemizzanti orali (IO), fino alla terapia insulinica sostitutiva.

Il fallimento degli IO nel trattamento del DMT2 è un problema annoso, spesso poco considerato. Per questo motivo, le due società scientifiche diabetologiche italiane (Associazione Medici Diabetologi [AMD] e Società Italiana di Diabetologia [SID]) hanno costituito un Gruppo di Lavoro Intersocietario con l'intento di realizzare, attenendosi all'impostazione e a quanto raccomandato dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, un Documento in grado di fornire ai medici coinvolti nella cura del diabete informazioni, sulla base di evidenze scientifiche, sulle cause e la fisiopatologia del fallimento degli IO nel DMT2 e sull'efficacia degli approcci terapeutici che precedono e seguono il fallimento degli IO.

Il Gruppo di Lavoro si è posto come obiettivi prioritari la proposta di una definizione pratica di fallimento secondario degli IO (*secondary failure*)¹, l'inquadramento fisiopatologico in base ai

differenti fenotipi dei pazienti e di conseguenza un approccio terapeutico *step by step* il più possibile in linea con i fenotipi identificati. Gli obiettivi e gli strumenti individuati non intendono precludere valutazioni più approfondite o differenti modalità di gestione dei pazienti da parte degli Specialisti, quando necessario. Per giungere alla stesura finale del Documento è stato scelto il metodo della *Consensus Conference*, dove il Gruppo di Lavoro ha collegialmente e approfonditamente discusso i lavori di ciascuno dei componenti per arrivare, attraverso due riunioni residenziali e un focus telematico, al consenso finale.

Gli articoli pubblicati sul tema del fallimento secondario sono stati ricercati nella banca dati PubMed della *National Library of Medicine* e dei *National Institutes of Health* (9 luglio 2007). Sono stati anche consultati il *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), il *Database of Abstract of Reviews of Effects* (DARE) e il *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), sul portale della *Cochrane Library*. Ulteriori lavori sono stati tratti dai riferimenti bibliografici degli articoli esaminati.

Definizione ed epidemiologia

Il trattamento del DMT2 si basa sull'impiego di dieta ed esercizio fisico, cui si associano farmaci che agiscono sulla secrezione insulinica o sulla resistenza insulinica. Pochi anni dopo l'introduzione delle sulfoniluree di prima generazione e delle biguanidi nella terapia del DMT2 ci si rese conto che la loro efficacia sulla glicemia era in molti pazienti di durata limitata, da alcuni mesi a qualche anno, dopo di che era necessario il passaggio alla terapia insulinica. Quest'evenienza clinica veniva denominata *secondary failure* (fallimento secondario)¹, per distinguerla dalla *primary failure* (fallimento primario) in cui non si osservava alcun effetto sulla glicemia sin dall'introduzione del farmaco. Oggi si sa che i pazienti con fallimento primario, soprattutto se di peso corporeo normale, sono per lo più affetti da DMT2 a lento esordio (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults* [LADA]), o sono trattati con dosi insufficienti di farmaco. Diverso è il discorso per il fallimento secondario, di cui non sono universalmente accettate la frequenza, le cause e la possibile reversibilità, portando a una sostanziale indeterminatezza della sua definizione. I presupposti fondamentali per tale definizione dovrebbero essere: 1) che i farmaci abbiano dimostrato di essere efficaci per un periodo misurabile, utilizzando uno dei possibili parametri disponibili (glicemia, emoglobina glicosilata [HbA_{1c}]) e 2) che esista un evento clinico definibile (come ad es. perdita di efficacia, aggiunta di altro farmaco, passaggio ad altra forma di terapia, in primis a insulina). Pertanto si può definire in fallimento secondario un paziente in terapia piena con IO il cui controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo che tale controllo era stato raggiunto per un periodo di tempo sufficientemente prolungato.

La Tabella I mostra i risultati degli studi di incidenza riportati in letteratura, dai più datati ai più recenti. In questi studi, la durata del periodo di efficacia degli IO è molto ampia variando dai 6 mesi ai 3-5 anni. Anche l'incidenza annua del fallimento è assai variabile, oscillando dal 5 a oltre il 20%. Questa variabilità dipende sostanzialmente dalla difformità dei parametri utilizzati per valutare l'efficacia terapeutica: negli studi più datati è stata prevalentemente utilizzata la glicemia a digiuno, mentre negli studi più recenti, accanto alla glicemia a digiuno, è stata presa in considerazione l'HbA_{1c}. In altri studi è stato preso come parametro l'aggiunta di un altro farmaco o il passaggio ad altra forma di terapia. Per tutte queste considerazioni è pressoché impossibile riportare un dato epidemiologico omogeneo e la reale entità del fenomeno risulta difficilmente quantificabile.

- Fattori genetici potrebbero influenzare la risposta terapeutica agli IO.
- Il reale rischio di fallimento secondario della terapia con IO dovuto a fattori genetici deve ancora essere determinato sulla base di studi di intervento a lungo termine e con adeguata potenza statistica.
- Lo screening genetico dei pazienti con DMT2 per la presenza di polimorfismi in grado di influenzare la risposta terapeutica agli IO è utile per l'inquadramento patogenetico, ma non rappresenta attualmente una pratica diffusa su cui basare la scelta terapeutica.

Definizione di fallimento secondario

- Un paziente con DMT2 in terapia con il dosaggio massimo consentito di farmaci IO (terapia piena) è definito in fallimento secondario quando il suo controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo un congruo periodo di tempo in cui tale target è stato raggiunto.
- Gli obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 2 indicati dagli Standard di Cura italiani sono:
 - HbA_{1c} < 7,0%* (6,5% in singoli pazienti).
 - Glicemia a digiuno e preprandiale 90-130 mg/dl†.
 - Glicemia postprandiale‡ < 180 mg/dl†.

Epidemiologia

- Incidenza annua assai variabile (per lo più tra il 5 e il 20%), a causa delle diverse modalità di definizione dell'evento.

* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal *Diabetes Control and Complications Trial*.

† Valori a digiuno < 110 mg/dl e valori postprandiali < 145 mg/dl sono perseguibili nel DMT2 (IDF 2005).

‡ La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.

Eziologia

I fattori eziopatogenetici responsabili del fallimento secondario della terapia con IO sono poco noti. Tra questi, i fattori genetici e quelli autoimmunitari hanno ricevuto maggiore attenzione da parte degli studiosi mentre tra i fattori ambientali sono stati chiamati in causa l'obesità, la glucotossicità e i trattamenti farmacologici che interferiscono con l'azione insulinica.

Tabella I. Studi retrospettivi²⁻¹⁵ e confronti diretti¹⁶⁻²².

Rif.	Durata (anni)	Farmaco	% incidenza annua (dati globali)	% incidenza annua (dati revisionati)	BMI dei pazienti (kg/m ²)	Criteri di fallimento secondario	Follow-up
2	3	T	36		n.d.	FBG > 200 mg/dl	TI
3	5	T	20		n.d.	Clinici	TI
4	5	T	22	0,7	n.d.	Clinici	TI
5	3,2	T		0,7	n.d.	Clinici	TI
6	2,4 2,6	T P		2,7 1,2	n.d.	FBG > 180 mg/dl	TI
7	6	T/C	14,7	2,7	Tutti	Clinici	TI
8	9	T	14,7		n.d.	Clinici	TI
9	6			10,9 0,6	Magro OW	FBG > 270 mg/dl	TI TI
10	20 (Retrospettivo)	Vari farmaci		6,2 2,5 1,2	Magro OW Obeso	FBG > 160 mg/dl; PPG > 200 mg/dl	TI TI
11	Retrospettivo	G	5,0		n.d.	Clinici	TI
12	2	Vari farmaci		3,8	28	Clinici	TI
13	10 (Retrospettivo)	Vari farmaci		2,3	Magro	FBG > 180 mg/dl	TI
14	5	Vari farmaci		0,8	n.d.	Clinici	n.d.
15	1			10	28	Clinici	TI
16	5	Glic G Glip		1,4 3,5 5,1	n.d.	HbA _{1c} > 10%; PPG > 180 mg/dl	n.d.
17	6	Chl G		6,7 8,0	26,8	FBG > 270 mg/dl	Rx
18	9	Sulfo M		8,4 9,1	Magro OW	HbA _{1c} > 7%	Rx
19	5,5	Sulfo M		7,8 6,3	n.d.	Rx	Rx o TI
20	8	Sulfo		8,0 10,0 15,0	30	Rx o HbA _{1c} > 8%	Rx
21	8	M		3,6 7,0 9,0	36	Rx o HbA _{1c} > 8%	Rx
22	5	R G M	15 34 21	3 6,8 4,2	32	FBG > 180 mg/dl	Rx

T = tolbutamide; C = carbutamide; Chl = clorpropamide; P = fenformina; G = glibenclamide; M = metformina; Glic = gliclazide; Glip = glipizide; Sulfo = sulfonilurea; OW (*overweight*) = sovrappeso; R = rosiglitazone; FBG (*Fasting Blood Glucose*) = glicemia a digiuno; PPG (*Post Prandial blood Glucose*) = glicemia postprandiale; Rx = passaggio a terapia combinata; n.d. = non determinato; Clinici = controllo metabolico insoddisfacente; TI = terapia insulinica.

Fattori genetici

Il DMT2 è una malattia complessa ed eterogenea in cui fattori ambientali e genetici interagiscono tra di loro per determinarne lo sviluppo. Fattori genetici potrebbero anche predisporre a una maggiore suscettibilità al fallimento secondario della terapia con IO. La farmacogenetica è una disciplina in rapido sviluppo che si rivolge alla ricerca di profili genetici in grado di influenzare la risposta ai farmaci nel singolo individuo²³. Anche nell'ambito del DMT2 alcuni studi hanno evidenziato il ruolo di fattori farmacogenetici nel fallimento secondario della terapia con IO.

I pazienti con fallimento secondario della terapia con IO presentano con maggiore frequenza il genotipo HLA-B8 e con minor frequenza il genotipo HLA-B7 in accordo con la presenza di autoimmunità diretta contro la β -cellula pancreatica²⁴. In uno studio giapponese, la prevalenza del genotipo HLA-DRB1*0901, uno degli alleli di suscettibilità per DMT1, era maggiore nei pazienti diabetici di tipo 2 con fallimento secondario della terapia con IO²⁵.

Alcuni studi hanno evidenziato il ruolo patogenetico di alcuni polimorfismi di geni che codificano per proteine coinvolte nella funzione della β -cellula pancreatica. Tra questi, un comune polimorfismo (E23K) è stato identificato nel gene KCNJ11 che codifica per una proteina, denominata Kir6.2, che si assembla con il recettore delle sulfoniluree SUR1 per svolgere la funzione di canale del potassio ATP-dipendente. Questo polimorfismo di Kir6.2 ha effetti funzionali sulla secrezione insulinica ed è stato osservato che i portatori dell'allele K hanno un aumentato rischio di andare incontro a fallimento secondario della terapia con IO (OR 1,45; 95% IC 1,01-2,09)²⁶.

Un secondo gene implicato nella funzione β -cellulare è quello che codifica per il substrato del recettore insulinico denominato IRS-1. Questa proteina svolge un importante ruolo nella trasduzione del segnale autocrino dell'insulina che regola la secrezione insulinica, la crescita e la sopravvivenza della β -cellula. Un comune polimorfismo (G972R) di IRS-1 che ne altera la funzione di trasduzione del segnale è stato associato a un aumentato rischio di fallimento secondario della terapia con IO (OR 2,1; 95% IC 1,17-3,70)²⁷. Infine, è stato identificato un polimorfismo del promotore del gene che codifica per la proteina disaccoppiante UCP2 (G-866A) che causa un aumento della trascrizione del gene (allele A > allele G). Un aumento dell'espressione di UCP2 a livello della β -cellula pancreatica riduce la formazione di adenosintrifosfato (ATP) che è necessaria per la chiusura dei canali del potassio a cui segue la depolarizzazione della membrana plasmatica con ingresso del calcio e il rilascio dei granuli contenenti insulina. I soggetti portatori dell'allele A presentano una riduzione della secrezione insulinica durante carico orale di glucosio²⁸ e vanno incontro a terapia insulinica più precocemente rispetto ai portatori dell'allele G²⁹.

Alcuni studi hanno analizzato l'influenza sulla risposta terapeutica ai tiazolidinedioni (TZD) da parte dei pazienti diabetici portatori del comune polimorfismo Pro12Ala del gene che codifica per il fattore di trascrizione *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* (PPAR γ) a cui i TZD si legano. In uno studio, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ è stato indagato in pazienti con DMT2 trattati per 26 settimane con pioglitazone senza riscontrare alcuna differenza di efficacia del farmaco tra i portatori dei due alleli³⁰. Nello studio TRIPOD (*TROglitazone In Prevention Of Diabetes*), è stato indagato l'effetto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ sulla risposta al troglitazone in donne con pregresso diabete gestazionale³¹. Anche in questo studio non è stata osservata alcuna differenza tra le portatrici dei due alleli in termini di risposta all'azione insulinico-sensibilizzante del farmaco o di sviluppo di diabete³¹.

Infine, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ è stato indagato in pazienti coreani con DMT2 trattati per 12 settimane con rosiglitazone³².

Gli autori hanno osservato che i portatori dell'allele Ala avevano una maggiore risposta terapeutica rispetto ai portatori dell'allele Pro³².

Fattori autoimmunitari

- Tra i pazienti con DMT2 che vanno incontro a fallimento secondario della terapia con IO, una percentuale compresa tra il 10 e il 38% può essere rappresentata da pazienti con LADA (o NIRAD).
- Poiché non esistono studi di intervento mirati a stabilire il migliore trattamento per questi pazienti, non è possibile indicare se questi soggetti beneficerebbero di una precoce terapia con insulina o altri farmaci regolatori della funzione β -cellulare quali le "incretine".
- Lo screening dei pazienti con DMT2 per la presenza di anticorpi anti-GAD è utile per l'inquadramento diagnostico e prognostico dei pazienti con LADA (o NIRAD), ma non rappresenta attualmente un criterio su cui basare la scelta terapeutica.

Risale al 1977 la prima osservazione che pazienti diabetici di tipo 2 con positività ad anticorpi anti-isola (ICA) hanno una maggiore incidenza di fallimento secondario della terapia con IO che richiede trattamento con insulina²². A questa pionieristica osservazione sono seguiti numerosi studi che hanno condotto alla definizione di quella forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)^{33 34} o NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*)³⁵. Rispetto ai pazienti con "classico" DMT2, i pazienti con LADA sono caratterizzati da positività ad anticorpi anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) e/o anti-tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2), dalla maggiore prevalenza di anticorpi anti-tiroide e anti-mucosa gastrica, da anamnesi familiare positiva per DMT1 o malattie autoimmuni, da un minore peso corporeo, da più elevati livelli di glicemia ed emoglobina glicosilata, da una più marcata compromissione della funzione β -cellulare, da una più precoce età di insorgenza della malattia^{22 33 35 36-40}. Essi sono inizialmente trattati con dieta e/o IO, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un progressivo deterioramento della funzione β -cellulare, tale da richiedere terapia insulinica. La prevalenza di pazienti con LA-

DA varia a seconda della popolazione in studio. Nello studio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-ICA, anti-GAD o anti-IA-2 è risultata pari all'11,6%⁴¹, mentre nel *Botnia Study* la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD era del 9,3%³⁵. In Italia lo studio NIRAD, condotto su 4250 pazienti con DMT2, ha evidenziato che la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e/o anti-IA-2 era del 4,5%⁴².

Nell'UKPDS la proporzione di pazienti nella fascia di età compresa tra 25 e 34 anni che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 94% nei pazienti con positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD a fronte del 14% nei pazienti senza anticorpi mentre tra la proporzione di pazienti con più di 55 anni e positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 77% rispetto al 5% dei pazienti senza anticorpi³⁸.

Inoltre, il rischio di andare incontro a terapia insulinica nei pazienti con età inferiore a 44 anni e positività per anticorpi anti-GAD era 13,4 volte maggiore (OR 13,4; 95% IC 5,28-34,0) rispetto ai pazienti senza positività agli anticorpi e si riduceva a 5,62 volte (OR 5,62; 95% IC 3,23-9,80) nei pazienti di età maggiore dei 45 anni³⁸. Nel *Botnia Study* (Finlandia), la proporzione di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico era del 30% rispetto al 12% dei pazienti senza anticorpi³⁵. La prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e fallimento secondario della terapia con IO è risultata pari al 38% nell'UKPDS³⁸ mentre in uno studio giapponese era del 9,3%²⁵.

Altri fattori

Lo stress causato da concomitanti malattie e da infezioni, i traumi e gli interventi chirurgici costituiscono condizioni ambientali che peggiorano il controllo metabolico in pazienti con DMT2 e che frequentemente richiedono un aggiustamento della terapia o l'introduzione della terapia insulinica, in genere per un periodo transitorio. Diversi farmaci interferiscono con l'azione o la secrezione insulinica e possono indurre un peggioramento del controllo metabolico fino al fallimento secondario della terapia con IO. Tra questi quelli più comunemente utilizzati sono i corticosteroidi, i diuretici tiazidici, gli ormoni tiroidei, e l' α -interferone. Di recente si è osservato che l'uso di farmaci antip-sicotici favorisce il passaggio a terapia insulinica con una frequenza del 4,5% all'anno⁴⁴.

Meccanismi fisiopatologici e caratterizzazione fenotipica

- Il DMT2 è una malattia progressiva, caratterizzata da una costante e continua riduzione di massa β -cellulare, dovuta a fenomeni apoptotici non compensati da un'adeguata "rigenerazione" di β -cellule.
- Gluco-lipotossicità, fattori autoimmunitari e accumulo di amiloide sono i principali meccanismi patogenetici di questo processo. I soggetti affetti da DMT2 con fallimento secondario sono caratterizzati da un'accelerazione di questo fenomeno, che produce una più rapida perdita di massa β -cellulare.
- Studi di intervento suggeriscono che farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) potrebbero modificare la storia naturale del DMT2. È possibile che anche le incretine agiscano in questo senso.
- I predittori clinici di fallimento secondario al momento della diagnosi sono: BMI, valore di HbA_{1c} e positività per immunità anticorpale anti β -cellula.

Il DMT2 è una malattia progressiva in cui la ridotta sensibilità insulinica (resistenza insulinica) si associa a un'adeguata capacità qualitativa e quantitativa di produzione e secrezione insulinica. Al momento della diagnosi, mentre la resistenza insulinica è pienamente espressa, la massa β -cellulare è ridotta di circa il 50-70% a causa di fenomeni apoptotici iniziati almeno 10 anni prima della diagnosi e che progrediscono nel tempo fino a portare virtualmente tutti i pazienti affetti da DMT2 alla necessità di terapia insulinica per il mantenimento del controllo glicemico¹⁷. L'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di DMT2 e la necessità di terapia insulinica, per l'inefficacia della terapia con IO, dipende quindi dalla pendenza della retta indice della progressiva disfunzione β -cellulare: più la retta è pendente, più corto è questo intervallo (Fig. 1).

Si può quindi interpretare il fallimento secondario della terapia con IO come un problema di tempo, cioè dell'intervallo che intercorre tra la diagnosi e la necessità di terapia insulinica. La massa β -cellulare, sia nell'animale sia nell'uomo, è un organo plastico suscettibile di iperplasia in condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche (obesità), così come di

progressiva riduzione in presenza di noxae metaboliche o immunitarie⁴⁴ (Fig. 2). Butler et al. hanno dimostrato in reperti autotipici che la massa β -cellulare è diminuita sia nei prediabetici sia nei diabetici tipo 2 e che questa riduzione è dovuta a un'accelerata apoptosi, non compensata da un'adeguata proliferazione e neoformazione di β -cellule⁴⁵.

È ragionevole pensare che fattori genetici e fattori ambientali, interagendo tra loro, siano in grado di influenzare la massa β -cellulare e la sua sopravvivenza. In altre parole, in presenza di β -cellule "robuste" un soggetto affetto da un'importante resistenza insulinica sarà comunque in grado di mantenere l'euglicemia, attraverso il progressivo aumento della massa β -cellulare, mentre il diabete si svilupperà in quei soggetti con β -cellule meno efficienti e più fragili.

L'attivazione della apoptosi è mediata da segnali intracellulari innescati dai seguenti fattori⁴⁶⁻⁴⁸:

1. glucotossicità;
2. lipotossicità;
3. accumulo di amiloide;
4. danno immunomediato.

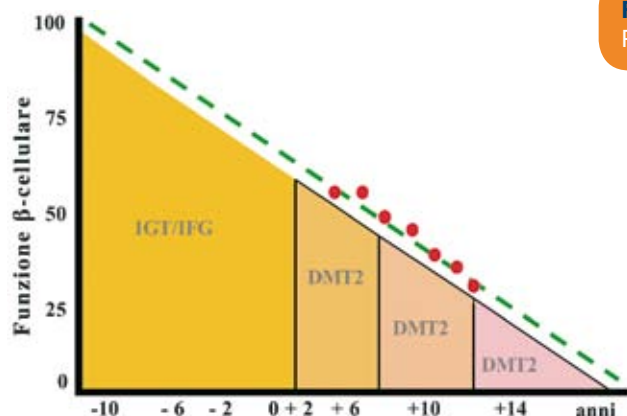


Figura 1.
Progressione del DMT2.

1. Glucotossicità

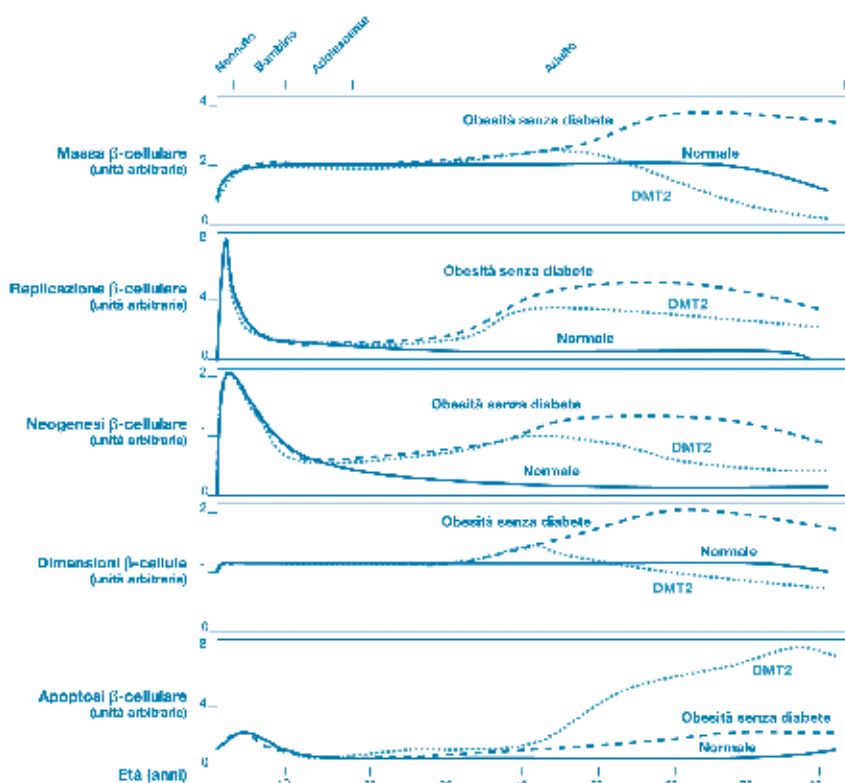
Le β -cellule sono molto sensibili a variazioni della concentrazione di glucosio: quando queste sono ridotte e in un *range* fisiologico attivano la secrezione e la sintesi dell'insulina. Quando le variazioni della concentrazione di glucosio sono ampie e prolungate attivano l'apoptosi. L'iperglicemia cronica ha effetti tossici (glucotossicità) o di desensibilizzazione delle β -cellule pancreatiche che determinano un difetto di secrezione insulinica. Il ruolo della glucotossicità nella progressione della malattia diabetica non ha però trovato conferma in uno studio di soggetti con iperglicemia postprandiale nei quali il trattamento con acarbo-

sio, verosimilmente in grado di ridurre l'iperglicemia postprandiale, non ha modificato il numero di soggetti in cui è comparsa iperglicemia a digiuno⁴⁹.

2. Lipotossicità

Il ruolo dei lipidi sulla "salute" della β -cellula è piuttosto complesso. Gli acidi grassi liberi (FFA) aumentano la secrezione e la produzione di insulina in soggetti sani, mentre la prolungata esposizione a FFA in soggetti geneticamente predisposti al DMT2 potrebbe contribuire alla progressiva patologia β -cellulare. Anche il tipo di FFA è molto importante; l'incubazione *in vitro* di β -cellule umane con acido palmitico attiva l'apoptosi, diminuisce la loro proliferazione e altera la loro funzione. Al contrario l'acido oleico ha effetti protettivi sulla β -cellula. Effetti anti- o pro-apoptotici sono stati anche descritti per le lipoproteine. Secondo alcuni autori l'effetto apoptotico degli FFA si manifesterebbe soltanto in presenza di iperglicemia. Anche l'obesità e in particolare il grasso viscerale potrebbero giocare un ruolo sulla massa delle β -cel-

lule. Attraverso l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, l'eccesso di tessuto adiposo favorisce uno stato pro-infiammatorio che può avere effetti pro-apoptotici sulla β -cellula.



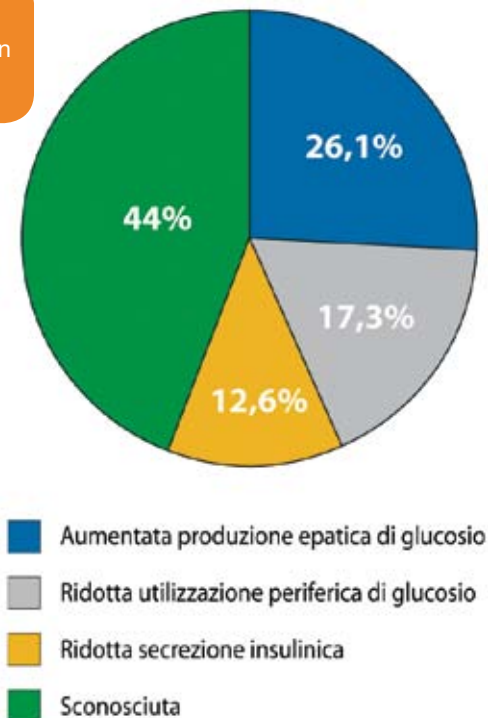
3. Accumulo di amiloide

Interessante è l'ipotesi del ruolo giocato dall'accumulo di amiloide nelle β -cellule. Questo accumulo deriva dalla produzione di IAPP (*Islet Amyloid Polypeptide*), polipeptide prodotto e secreto dalla β -cellula in parallelo con l'insulina. Secondo questa ipotesi l'eccessiva stimolazione di IAPP in condizioni di resistenza insulinica provocherebbe l'accumulo di amiloide nelle β -cellule, attivando i processi apoptotici⁵⁰.

Figura 2.
Plasticità della β -cellula in condizioni normali, di obesità o di DMT2.

Figura 3.

Fattori che spiegano il fallimento secondario della terapia con IO in un'analisi di regressione lineare multipla ⁵¹.



4. Danno immunomediato

È possibile che lo stress metabolico cui è sottoposta la β -cellula possa innescare una risposta autoimmune simile a quella che si attiva nel DMT1. Nei soggetti con LADA è verosimile che siano attivi gli stessi processi di danno della β -cellula presenti nei soggetti con DMT1 sebbene attenuati. Dal punto di vista fisiopatologico, i pazienti con fallimento secondario degli IO presentano un aumento della produzione epatica di glucosio, un difetto di utilizzazione periferica del glucosio dovuto principalmente a un'alterazione del metabolismo ossidativo del glucosio e un deficit di secrezione insulinica ⁵¹ (Fig. 3).

La velocità di progressione con cui si arriva al fallimento secondario e alla necessità di terapia insulinica sostitutiva è diversa da soggetto a soggetto, pur essendo i meccanismi fisiopatologici sovrapponibili e può dipendere da:

1. *Momento della storia naturale della malattia in cui è stata fatta la diagnosi lungo la linea di progressivo declino della funzione della β -cellula* (Fig. 1). Questo momento potrebbe essere approssimativamente dedotto dai livelli di iperglicemia a digiuno o di HbA_{1c} al momento della diagnosi. Alcune evidenze suggeriscono che nel caso di trattamento con sulfoniluree o con biguanidi, il livello di HbA_{1c} durante il primo anno è un fattore predittivo di fallimento secondario ^{20 52}. Nello studio UKPDS, i pazienti che al momento del reclutamento mostravano livelli più elevati di glicemia o di HbA_{1c} erano quelli che avevano il maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO, suggerendo così un effetto negativo dell'esposizione a elevati livelli glicemici ¹⁶. A supporto del ruolo patogenetico della glucotossicità, vi sono alcune osservazioni che hanno dimostrato la parziale reversibilità dei difetti di secrezione e di azione insulinica associati al fallimento secondario della terapia con IO dopo correzione dello scompenso metabolico tramite la somministrazione di insulina ^{52 53}. Il fallimento della terapia con metformina è inversamente correlato ai valori di HbA_{1c} inizialmente ottenuti con la terapia e all'età, direttamente al peso corporeo, alle dosi di metformina utilizzate, alla presenza di micro- o macro-albuminuria. Quando la sulfonilurea viene aggiunta a metformina i fattori predittivi di fallimento secondario dell'associazione sono gli elevati valori di HbA_{1c} iniziali, l'età più giovane, il sesso femminile, i valori elevati di creatinina e l'essere ex-fumatori ⁵⁴.
2. *Grado di sovrappeso/obesità e dell'insulino-resistenza ad esso associato.* Il ruolo dell'obesità risulta controverso in quanto alcune evidenze suggeriscono che il fallimento secondario della terapia con IO è più frequente nei pazienti con minore indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) ¹⁰. Nello studio UKPDS, i pazienti con BMI < 25 kg/m² mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO rispetto ai pazienti in sovrappeso o obesi durante i primi 2 anni di trattamento. Tuttavia, dal secondo anno in poi, i pazienti obesi mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario rispetto ai pazienti normali o in sovrappeso. D'altra parte, lo studio UKPDS ha anche dimostrato che i pazienti in sovrappeso trattati con metformina hanno un rischio di fallimento secondario della terapia dopo 6 o 9 anni simile a quello dei pazienti in sovrappeso trattati con sulfonilurea, malgrado questi ultimi esibissero un maggiore incremento ponderale ¹⁶. Una simile osservazione è stata riportata nello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) in cui è stato osservato che i pazienti diabetici in trattamento con rosiglitazone avevano un'incidenza di fallimento secondario della monoterapia minore (15%) rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con metformina (32%) o con glibenclamide (63%) malgrado questi ultimi andassero incontro a un minore incremento ponderale o a una riduzione del peso come nel caso del gruppo trattato con metformina ²¹. Alcuni studi su campioni limitati hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo ripristina la risposta alla terapia con IO in pazienti andati incontro a fallimento secondario ⁵⁵.
3. *Forme fenotipiche.* Come riportato in precedenza, fattori autoimmunitari (LADA) e predisposizione genetica possono accelerare lo sviluppo di fallimento secondario agli IO.
4. *Categoria di IO.* Numerosi studi sporadici e lo studio ADOPT ²¹ (che ha analizzato rosiglitazone vs. metformina vs. glibenclamide) hanno dimostrato che farmaci insulino-sensibilizzanti con differenti meccanismi d'azione hanno un'efficacia più durevole in monoterapia o hanno una più lenta progressione verso la necessità di terapia insulinica rispetto al trattamento con sulfoniluree (Fig. 4). Nello studio UKPDS i soggetti randomizzati a glibenclamide rispetto a metformina sono andati più rapidamente incontro a fallimento secondario della sulfonilurea ¹⁶. Numerose osservazioni hanno peraltro dimostrato che esistono differenze all'interno della classe delle sulfoniluree ed è possibile che lo studio ADOPT non dimostri un effetto di classe, ma piuttosto di una specifica sulfonilurea ^{56 57}.

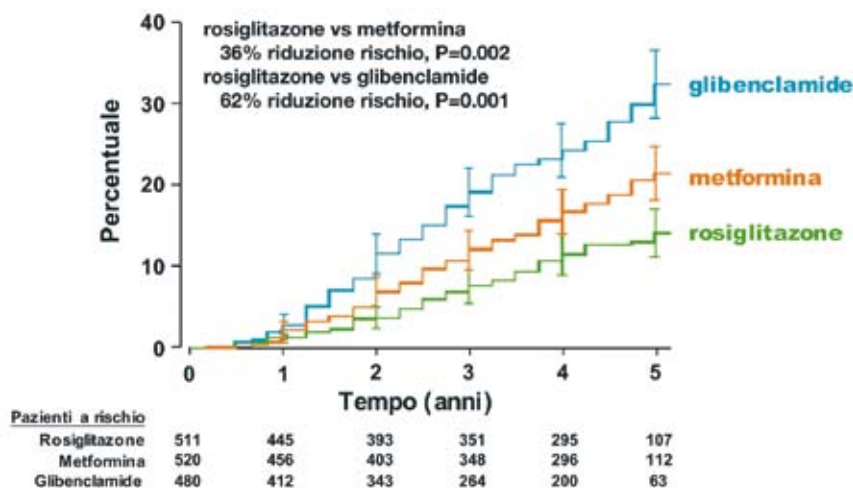


Figura 4.

Incidenza cumulativa di FPG > 140 mg/dl tra i pazienti con FPG ≤ 140 mg/dl all'osservazione iniziale ²¹.

L'aderenza del paziente

Aderenza (compliance): concetti generali

Definizione: livello (o percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date.

Metodi di valutazione: misure autoriferite (diari alimentari, ecc.), prescrizioni ritirate in farmacia, conta dei farmaci assunti (negli studi clinici).

Principali fattori che la influenzano: livello di coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia, complessità del trattamento (modifiche dello stile di vita, numero di compresse da assumere e loro effetti collaterali, ecc.), condizioni psicologiche (depressione, ecc.).

Aderenza e DMT2

Prevalenza: modesta aderenza alle prescrizioni dietetiche (specie per eccessivi apporto calorico globale e assunzione di grassi e di fibre) ⁵⁸; in media solo ¼ dei pazienti assume correttamente la dose di IO prescritta ⁵⁹.

Conseguenze: peggioramento del controllo metabolico ⁶⁰, aumento del rischio di ospedalizzazione ⁶¹.

Provvedimenti di documentata efficacia: educazione del paziente da parte di personale qualificato, semplificazione del regime terapeutico, accorgimenti pratici (*reminders*, ecc.) ⁶².

Definizione

Per aderenza (o *compliance*) del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitegli dall'équipe di cura. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date ⁶³. L'aderenza del paziente a quanto prescritto gli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del

trattamento, soprattutto quando tale trattamento è lungo e articolato come nelle patologie croniche e una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con IO nel DMT2.

L'aderenza al trattamento nel DMT2 e nel fallimento secondario degli IO

È da tempo noto che il DMT2 è una delle condizioni cliniche nelle quali è più facile registrare un basso livello di aderenza: secondo osservazioni di alcuni anni orsono, per esempio, la frequenza e l'accuratezza della terapia insulinica oscillano tra il 20 e l'80%, l'aderenza alle raccomandazioni dietetiche è all'incirca del 65% e quella all'automonitoraggio glicemico è di poco superiore al 50%; ancor più bassa (< 30%) è l'aderenza all'esercizio fisico consigliato ⁶³. Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera retrospettiva su database di prescrizioni, l'aderenza al trattamento orale era compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa variava dal 67 all'85%; in media circa ¼ della popolazione con DMT2 assumeva correttamente gli IO. L'aderenza alla prescrizione di insulina, sempre nel DMT2, era più bassa e cioè del 63% ⁵⁹. Del tutto recentemente un'indagine multicentrica italiana ha documentato, sulla base del diario di tre giorni, che in questi pazienti l'aderenza alle raccomandazioni alimentari è modesta: l'assunzione calorica giornaliera è in media di 1700 Kcal, quindi ben al di sopra della quantità raccomandata e, per quanto riguarda i singoli macronutrienti, la peggiore aderenza al trattamento si registra per i grassi saturi (il 43% ne assume > 10% dell'introito calorico totale)

e per le fibre (solo il 25% ne assume > 15 g/1000 Kcal) ⁵⁸. Pur non essendovi dati specifici, è assai verosimile che un'elevata percentuale di soggetti con DMT2 e apparente fallimento degli IO sia non aderente al trattamento, in particolare alle modifiche dello stile di vita. Oltre ai dati già riferiti, ne è evidenza indiretta anche il riscontro frequente di un grado più o meno elevato di sovrappeso/obesità, che non consente pertanto di escludere che la non aderenza alle prescrizioni alimentari sia la vera causa della mancata risposta alla terapia.

Fattori che influenzano l'aderenza e ricadute cliniche

L'aderenza al trattamento dipende da vari fattori, tra cui preminente è la complessità del trattamento stesso, intesa non solo come numero di farmaci da assumere ma anche e soprattutto come difficoltà a cambiare, spesso in maniera eclatante, lo stile di vita: ai soggetti con DMT2 infatti non viene solo prescritto di assumere i (tanti) farmaci, ma anche di seguire una dieta, di praticare esercizio fisico, di monitorare la glicemia e, cosa ancora più complicata, di effettuare gli opportuni aggiustamenti. Tutto questo sforzo, oltretutto, nella maggior parte dei casi non ha ricadute immediate e soggettivamente percepibili e ciò rende ancor più difficile un'aderenza elevata. Infine, un altro importante livello di criticità è da individuare nella carente informazione/formazione fornita ai pazienti dal sanitario o dal team di cura. Se in generale le prescrizioni farmaceutiche vengono compilate e spiegate in maniera adeguata, altrettanto non si può dire degli altri aspetti di gestione della malattia: ad esempio, è stato riportato che a oltre $\frac{2}{3}$ dei pazienti viene detto di praticare attività fisica, ma che a meno di $\frac{1}{4}$ di essi viene spiegato come fare ⁶⁴.

Numerose evidenze documentano come in realtà il fattore che più di tutti influenza negativamente l'aderenza è la complessità della terapia farmacologica. Un'indagine molto ampia, condotta negli USA mediante l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche utilizzate per un periodo di 6 mesi da 6500 assistiti diabetici di un'organizzazione sanitaria, ha dimostrato che nei pazienti in monoterapia che venivano trasferiti, per problemi di compenso, a un trattamento con più farmaci l'aderenza era migliore (87%) in quelli trattati con gli schemi più semplici a base di combinazioni precostituite, rispetto a quelli che assumevano combinazioni estemporanee (71%) ⁶⁵.

Come prevedibile, una scarsa aderenza ha ricadute negative sul controllo della malattia. Uno studio prospettico osservazionale, condotto in Francia su una coorte molto ampia (11.896 soggetti con DMT2, trattati con IO), ha dimostrato che l'aderenza era ottimale nel 37% dei pazienti, discreta nel 46%, modesta nell'11%, scarsa nel 6% ed era correlata con il numero di assunzioni di farmaci: la miglior aderenza si registrava nei pazienti che assumevano una sola dose giornaliera e anche i livelli di HbA_{1c} erano positivamente correlati con il numero di dosi ⁶⁶. Ancor più preoccupante è l'osservazione che esiste un rapporto diretto tra aderenza al trattamento e ricoveri ospedalieri: secondo uno studio condotto sui database amministrativi di 900 pazienti con DMT2 in cura presso un'organizzazione sanitaria nordamericana, coloro che assumevano meno dell'80% degli IO prescritti avevano un rischio elevato di ospedalizzazione nell'anno successivo ⁶⁰.

Come migliorare l'aderenza nel DMT2?

Sicuramente lo strumento migliore per migliorare l'aderenza di un paziente con DMT2 è il suo attivo coinvolgimento nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità della malattia, e di conseguenza del suo trattamento, assieme alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresentano la migliore motivazione per il paziente e di conseguenza ne rafforzano l'aderenza. Una metanalisi recente conferma che gli interventi educazionali sono efficaci nel migliorare l'aderenza al trattamento del paziente con DMT2, purché condotti in maniera strutturata e continuativa ⁶¹. Un altro metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo laddove possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a prodotti combinati e/o a lento rilascio, ma anche utilizzando farmaci con minori effetti collaterali e con costi più contenuti ⁶⁷.

Infine, una rassegna sistematica di 21 studi clinici controllati sugli interventi atti a migliorare l'aderenza alle raccomandazioni di cura nel DMT2, condotta dalla *Cochrane Collaboration*, ha confermato che gli interventi efficaci in questo senso (con riduzione dell' HbA_{1c} e di altre misure di esito intermedio) erano anzitutto quello educativo condotto da personale dedicato, ma anche l'uso di sistemi di avvertimento nella vita quotidiana e la semplificazione della terapia ⁶².

L'inerzia terapeutica

Elementi essenziali che caratterizzano l'inerzia terapeutica (o inerzia clinica) ⁶⁸:

- **Definizione:** atteggiamento del medico che, pur nella consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi del trattamento, non adotta gli interventi atti a risolvere il problema.
- **Cause:**
 - sovrastima delle cure fornite e della loro reale efficacia (il medico è convinto di stare facendo il massimo e di essere aderente alle linee guida anche quando non lo è);
 - utilizzo di motivazioni banali per evitare di intensificare la terapia (“il paziente non mi segue”, “il problema non è poi così grave”; “non è sicuro che questa cura funzioni”, ecc.);

- carenze culturali e organizzative (formazione universitaria e post-universitaria carenti e organizzazione del proprio lavoro e del sistema sanitario inadeguate per la gestione di patologie croniche).

• **Soluzioni:**

- formazione continua del medico e organizzazione del lavoro e dei sistemi di cura finalizzati alla gestione di patologie croniche, secondo le indicazioni delle linee guida (*Treat-To-Target*);
- adozione di strumenti (meglio se elettronici e inseriti nelle cartelle cliniche) che allertino di fronte al problema e suggeriscano soluzioni adeguate;
- utilizzo di sistemi di *feedback* che forniscano una valutazione periodica e dinamica della propria performance (indicatori di processo e di esito delle cure), confrontabile con gli standard di cura.

Raccomandazioni specifiche per superare l'inerzia terapeutica nella gestione dei pazienti con DMT2 e fallimento degli IO

- Assumere un atteggiamento proattivo, non dilazionando nel tempo il passaggio alla terapia insulinica nell'attesa di improbabili miglioramenti del compenso glicemico (ove ciò avvenisse e se opportuno, è sempre possibile ritornare agli IO).
- Superare gli ostacoli posti dal paziente, fornendogli tutti gli elementi necessari per una condivisione e un'adeguata gestione della nuova terapia.
- Porsi un limite temporale ravvicinato per verificarne l'efficacia ed eventualmente implementare la nuova terapia.
- Fornire al medico di medicina generale gli strumenti necessari per individuare immediatamente la condizione di fallimento degli IO nei suoi pazienti e attivare rapidamente la consulenza specialistica o attuare i primi interventi, nella sua attesa.

Definizione e cause

Per inerzia terapeutica (o, più genericamente, inerzia clinica) si definisce quel comportamento del medico, o dell'équipe di cura, che associa la presa d'atto del problema con la mancata adozione di misure atte a risolverlo ⁶⁸. La definizione ha il merito di mettere assieme i due elementi fondamentali che compongono questo atteggiamento clinico e cioè da una parte la consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi prefissati e, dall'altra, la non implementazione del trattamento pur in presenza di mezzi idonei a raggiungere tali obiettivi. Questo differenzia l'inerzia da altre situazioni, come l'ignoranza degli obiettivi del trattamento, il fallimento della terapia, le barriere dei sistemi sanitari e dell'organizzazione delle cure, ecc.

Le cause dell'inerzia clinica sono fondamentalmente tre:

1. la sovrastima da parte dei sanitari delle cure fornite, che vengono ritenute adeguate anche quando non lo sono o non sono applicate correttamente dal paziente;
2. l'uso di *soft reasons* (motivazioni banali) per evitare l'intensificazione delle cure (scarsa fiducia nella capacità/volontà del paziente di applicare la cura consigliata soprattutto in corso di patologie asintomatiche, perplessità sulla reale efficacia delle cure e sulla possibilità di applicare nella realtà clinica i risultati dei trial, ecc.);
3. mancanza di adeguata preparazione culturale, ad esempio su come "trattare per obiettivi" e carenze organizzative in merito alla gestione delle patologie croniche, soprattutto da parte della medicina generale ⁶⁸.

Le dimensioni del problema nel DMT2

Numerosi studi osservazionali, sia trasversali sia prospettici, confermano che il problema dell'inerzia terapeutica assume particolare rilievo nei soggetti con DMT2, anche se in cura presso strutture specialistiche qualificate. Ad esempio, su 600 pazienti seguiti presso il Massachusetts General Hospital con valori di HbA_{1c} non al target, solo nel 50% dei casi veniva intensificata entro un anno la terapia (ma la percentuale era ancora più bassa per il trattamento anti-ipertensivo e ipolipemizzante) ⁶⁹. In un'ampia coorte di pazienti in medio-basso compenso con sole sulfoniluree (HbA_{1c} media 7,6%), l'aggiunta di metformina avveniva solo per valori medi di HbA_{1c} di 9,4% e i pazienti avevano in media ben 4,5 misurazioni di HbA_{1c} > 8% prima dell'aggiunta del secondo farmaco ⁷⁰. Ancor più interessanti i dati prospettici provenienti da una grande organizzazione sanitaria americana, la Kaiser Permanente, dove è stata calcolata l'entità dell'esposizione all'iperglicemia, espressa come mesi di HbA_{1c} elevata prima dell'implementazione della terapia, in soggetti con DMT2 non più responsivi agli IO. Se si considerava come valore soglia di HbA_{1c} elevata l'8%, nei soggetti trattati con sulfoniluree questo periodo in media era di 19 mesi, in quelli non più responsivi alla metformina era di 17 mesi e in quelli in terapia combinata era di 30 mesi. Se però si utilizzava un valore più basso e in linea con le attuali indicazioni, cioè 7%, il periodo durante il quale i pazienti erano esposti all'iperglicemia era addirittura di 45, 33 e 58 mesi, rispettivamente. Infine, costruendo un modello deduttivo sulla base di questi dati, veniva calcolato che un ipotetico paziente medio, dall'inizio del trattamento non farmacologico fino al fallimento della terapia combinata sulfoniluree-metformina, trascorrevano 10 anni con una HbA_{1c} > 7% ⁷¹. Il problema è più evidente nei pazienti seguiti dalla medicina generale rispetto a quelli in cura presso specialisti (intensificazione della terapia entro i 4 mesi successivi al riscontro di una HbA_{1c} > 8% nel 37,4 e nel 45,1% dei casi, rispettivamente) e la differenza è legata soprattutto a una maggiore aggressività nella prescrizione di insulina da parte dello specialista ⁷².

Le soluzioni

Ci sono evidenze che dimostrano che l'inerzia clinica può essere superata, soprattutto se viene migliorato il livello di preparazione dei medici, sia nella fase di formazione universitaria sia durante tutta la vita professionale con rinforzi periodici, miranti in particolare a fornire le conoscenze e gli strumenti idonei alla gestione delle patologie croniche. Tre sono i punti qualificanti di questo processo formativo, soprattutto nell'ambito della medicina generale: la presa di coscienza e la condivisione dei benefici (ma anche dei costi e degli effetti collaterali) del trattamento per obiettivi secondo le indicazioni delle linee guida, la consapevolezza delle difficoltà pratiche legate a questo tipo di trattamento, in genere multifarmacologico, e un'adeguata organizzazione dell'attività professionale⁶⁸. A questo proposito è fondamentale inserire nel contesto della propria organizzazione sistemi di valutazione periodica del modo di lavorare (indicatori di processo) e dei risultati ottenuti (indicatori di esito). Inoltre, un modo efficace per implementare la qualità delle cure è quello di inserire nella pratica clinica dei "promemoria", che possono assumere la forma di segnali di allerta computerizzati nel caso di valori anomali (come una HbA_{1c} sopra il target), oppure liste su cui spuntare gli interventi consigliati per determinate situazioni cliniche o ancora semplici fogli con gli elementi essenziali delle linee guida e chiare indicazioni su come e quando intervenire⁶⁸.

Un contributo importante alla soluzione del problema nel nostro Paese potrà venire anche dal file dati AMD, che raccoglie i dati degli indicatori di processo e di esito di una vasta rete di Centri di Diabetologia in tutta Italia, li elabora e fornisce a ogni centro un report periodico sulla propria performance, dal quale è possibile valutare lo scostamento sia dalla media nazionale sia dagli standard delle linee guida⁷³. Questi strumenti possono validamente contribuire a modificare l'atteggiamento comune a molti sanitari e responsabile dell'inerzia clinica in questi pazienti, che viene definito "reattivo" (ma che può essere anche definito "cauto") e che prevede un intervento per gradi e senza fretta in presenza di obiettivi glicemici chiaramente e ripetutamente non soddisfacenti, passando a un atteggiamento "proattivo" (o "aggressivo"), cioè con interventi immediati ed efficaci (Fig. 5)⁷⁴.

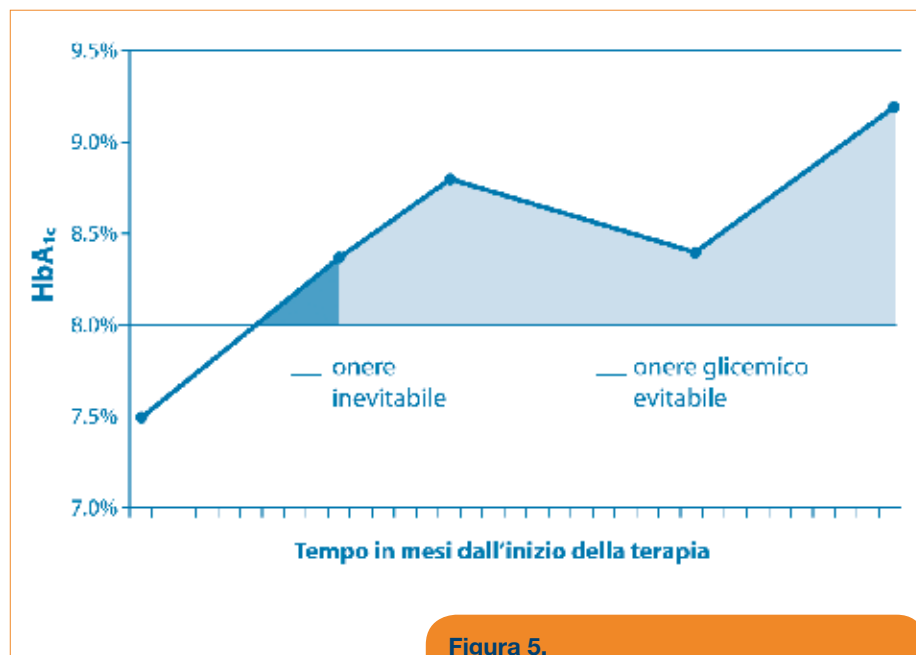


Figura 5.

Rappresentazione schematica dell'onere glicemico evitabile quando dall'atteggiamento "reattivo" (o cauto) si passa a quello "proattivo" (o aggressivo)⁷⁴.

Come superare l'inerzia nei soggetti con fallimento secondario degli IO?

Il fallimento secondario degli IO nel DMT2 è probabilmente uno degli esempi più eclatanti di inerzia clinico-terapeutica nell'ambito di tutte le patologie croniche, fondamentalmente per la riluttanza del paziente (che si riflette su e talora accentua la riluttanza dello stesso medico) a intraprendere la terapia insulinica. Di fronte al rifiuto del paziente è pressoché inevitabile la ricerca di un compromesso, che consiste nel concedere un'altra opportunità al trattamento attuato ma che inevitabilmente comporta un ritardo più o meno prolungato nella soluzione del problema. Altre motivazioni sono quelle già elencate sopra e cioè la non conoscenza degli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida e delle modalità di cura per obiettivi, le barriere poste dai sistemi sanitari, ancora oggi strutturati soprattutto per la cura di acuti e dalla propria organizzazione di lavoro, non sempre adeguata; per tutti questi problemi le soluzioni possono essere quelle già indicate. Il problema principale però, cioè la riluttanza/avversione nei confronti della terapia insulinica, può essere superato solo con un'adeguata informazione/formazione del paziente e, se necessario, anche del medico. Nel caso del medico di medicina generale il problema è acuito dal fatto che questi, nel nostro Paese, solo raramente si sente in grado di attuare e gestire la terapia insulinica ed è pertanto indotto a rinviare la soluzione del problema o a cercare alternative quasi sempre inefficaci. Poiché la gestione dei pazienti con DMT2 è per la quota preponderante affidata al medico generalista, è evidente che la soluzione del problema dell'inerzia clinica nei soggetti con fallimento degli IO non può non passare attraverso un adeguato coinvolgimento di questa figura professionale.

Fallimento della terapia con i singoli farmaci orali: la terapia di combinazione

- L'incidenza nel tempo di fallimento è più bassa con i TZD rispetto a metformina e con questa rispetto alle sulfoniluree.
- In caso di fallimento della terapia con metformina l'aggiunta di sulfoniluree o TZD ottiene un miglioramento transitorio del compenso glicemico; l'aggiunta di TZD potrebbe garantire un più lungo intervallo di tempo prima del fallimento della terapia con due farmaci.
- È possibile utilizzare la terapia orale tricombinata quando le associazioni metformina-secreataghi o metformina-TZD non sono in grado di mantenere il controllo della glicemia; va comunque considerata la possibilità di iniziare direttamente la terapia insulinica.

Fallimento dei singoli IO

Secondo le indicazioni attualmente più accreditate la terapia farmacologica iniziale nel DMT2 è la metformina⁷⁵⁻⁷⁷. È opportuno pertanto assumere il fallimento della terapia con metformina come punto di partenza per le diverse opzioni terapeutiche. Va tuttavia ricordato che per il passato, quando l'uso della metformina era meno diffuso, sono stati pubblicati molti lavori sul fallimento della terapia con sulfoniluree⁷⁸.

In uno studio retrospettivo di 4 anni su 9426 pazienti trattati con metformina, sulfoniluree o TZD si è osservato che il decremento percentuale della HbA_{1c} era del 17,2% con le sulfoniluree, del 12,7% con la metformina e del 10,8% con i TZD, mentre erano equivalenti (circa 65%) le percentuali di pazienti con HbA_{1c} al di sopra di 7% che raggiungevano l'obiettivo < 7% e i tempi per il raggiungimento dell'obiettivo.

I valori più bassi di HbA_{1c} si ottenevano in media al sesto mese di terapia, ma con metformina e TZD erano mantenuti fino al nono mese.

Il fallimento secondario si manifestava mediamente dopo 550 giorni di terapia. Il tasso di fallimento secondario era del 40,7% nei pazienti trattati con sulfoniluree, del 35,5% nei pazienti trattati con metformina e del 30,6% nei pazienti trattati con TZD. Dopo aggiustamento per le covariate, i pazienti trattati con sulfoniluree avevano un OR pari a 1,25 (95% IC 1,05-1,50) rispetto a quelli trattati con metformina di fallimento secondario, mentre l'OR dei pazienti trattati con TZD era 0,78 (95% IC 0,62-0,99) rispetto ai trattati con metformina⁷⁹.

In un altro studio osservazionale retrospettivo con un follow-up medio di 5,7 anni, la terapia con metformina era associata a un più lungo periodo di tempo prima del fallimento secondario (OR 0,89; 95% IC 0,82-0,98), della progressione a terapia combinata (OR 0,79; 95% IC 0,71-0,87) e dell'inizio di terapia insulinica (OR 0,65; 95% IC 0,51-0,82)¹⁸.

Nello studio UKPDS¹⁷ dopo un'iniziale efficacia di tutti i trattamenti, a distanza di 9 anni di monoterapia con dieta, insulina, o sulfonilurea, il 9%, il 28% e il 24% dei pazienti, rispettivamente, avevano mantenuto livelli di HbA_{1c} < 7%. Tra gli obesi trattati con metformina il 13% manteneva livelli di HbA_{1c} < 7% dopo 9 anni.

Nello studio ADOPT²¹ l'analisi di Kaplan-Meier 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 (Tab. II).

Efficacia clinica delle diverse associazioni di IO dopo fallimento della monoterapia

L'associazione della metformina con le sulfoniluree può determinare una riduzione della HbA_{1c} di 1,5-2%⁸⁰, con i TZD di 0,3-0,8%^{81,82}, con acarbiosio di 1,4%⁸³, con repaglinide di 1,5%⁸⁴. Con l'insulina si possono ottenere rapide riduzioni fino a 2,5-2,7%^{76,85}. Al di là dell'efficacia immediata è di notevole interesse, dal punto di vista clinico, quanto l'efficacia dei diversi farmaci possa durare nel tempo. Dai risultati dei diversi studi si può stimare che circa il 65% dei pazienti che aggiungono una sulfonilurea o un TZD alla metformina raggiunge inizialmente l'obiettivo terapeutico, ma in seguito in 2 pazienti su 5 si manifesta il fallimento secondario della terapia. Il tempo medio per il fallimento della terapia combinata è 1,3 anni⁸⁶. Recentemente è stato eseguito uno studio retrospettivo sull'aggiunta di sulfoniluree o

Tabella II. Insufficienza del trattamento dietetico e dei singoli ipoglicemizzanti orali.

Studio	Dieta	Sulfonilurea	Metformina	TZD	Follow-up
UKPDS, 1999	81%	76%	87%		9 anni
ADOPT, 2006		34%	21%	15%	5 anni
Eurich, 2005		46,8%	38%		5,7 ± 1,8
Riedel AA, 2007		40,7% OR 1,25 (IC 1,05-1,50)	35,5% OR 1	30,6% OR 0,78 (IC 0,62-0,99)	4 anni (intervallo medio a <i>secondary failure</i> 550 gg)

rosiglitazone alla metformina, con un follow-up medio di 1,8 anni⁸⁶. Fra i pazienti che all'inizio dello studio avevano una HbA_{1c} maggiore o uguale a 7,0%, il 67,8% di quelli trattati con metformina-sulfonilurea e il 62,9% di quelli trattati con metformina-glitazone raggiungevano una HbA_{1c} < 7% durante il periodo di osservazione. Questa percentuale era più bassa nei pazienti con più elevata HbA_{1c} basale (OR 0,68; 95% IC 0,59-0,79). Complessivamente il 41,5% dei pazienti andava incontro a fallimento secondario della duplice combinazione ma la percentuale era del 50% nei pazienti che erano trattati con metformina + sulfonilurea e del 31,5% nei pazienti trattati con metformina + TZD.

In uno studio retrospettivo è stato evidenziato che il tempo medio in cui una terapia di associazione manteneva una HbA_{1c} < 8,0% era 7,9 ± 1,1 anni (95% IC 5,7-10,1)⁸⁷.

In un altro studio retrospettivo, invece, l'aggiunta di sulfonilurea alla metformina dopo fallimento della prima è risultata efficace a distanza di 4 anni (HbA_{1c} < 8,0%) soltanto nel 32% dei pazienti che avevano raggiunto una HbA_{1c} < 7%, in un periodo medio di 2 mesi di duplice terapia⁵⁴.

In uno studio controllato, la riduzione della HbA_{1c} a 2 anni era maggiore nei pazienti in cui era stato aggiunto pioglitazone alla terapia con metformina rispetto a quelli cui era stata aggiunta gliclazide (1,07% vs. 0,76%, p = 0,003) e la percentuale di pazienti con HbA_{1c} < 7,0 era 30,6% per i trattati con pioglitazone vs. 25,2% nei trattati con gliclazide (p = 0,128). Non vi erano differenze tra l'aggiunta di pioglitazone o di metformina alla terapia con gliclazide⁸⁸. L'aggiunta di acarbosio alle sulfoniluree dà risultati prevalentemente sulla glicemia postprandiale⁸⁹. Tuttavia, in pazienti in fallimento secondario alle sulfoniluree, la metformina è apparsa più efficace dell'acarbosio nel ridurre i livelli di HbA_{1c}⁹⁰ (Tab. III).

Tripla terapia con IO

In uno studio con un follow-up medio di 72 ± 1,5 mesi (range 53-80), il 51% dei pazienti trattati con una triplice associazione metformina-sulfoniluree-TZD rimaneva in buon compenso, con una HbA_{1c} media di 6,9 ± 0,2%. Nei restanti pazienti si rendeva necessaria la terapia insulinica, in media dopo un periodo di 38 mesi (range 18-68). Nei pazienti trattati con terapia tripla l'incremento ponderale è stato minore rispetto ai trattati con insulina⁹¹.

Nello studio PROactive, in cui il pioglitazone era aggiunto all'abituale terapia ipoglicemizzante con uno o più farmaci, nel gruppo trattato con pioglitazone soltanto circa la metà dei pazienti rispetto ai controlli aveva necessità di trattamento insulinico (HR 0,47; 95% IC 0,39-0,56; p = 0,027)⁹² (Tab. IV).

L'aggiunta di acarbosio in pazienti con fallimento della terapia con glibenclamide-metformina determina riduzione della glicemia sia a digiuno sia postprandiale, anche se non si ottiene un controllo metabolico ottimale⁹³.

Tabella III. Insufficienza delle associazioni di ipoglicemizzanti orali.

PERCENTUALI DI FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO				TEMPO MEDIO PER IL FALLIMENTO DELLA TERAPIA COMBINATA		
Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD	Follow-up	Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD
Riedel AA, 2007 b	50%	31,8%	1,8 anni	Riedel AA, 2007 b	489,5 ± 239,2 gg	480,1 ± 207,1 gg
Cook MN, 2005	68%		4 anni	Bell DS, 2000	7,9 ± 1,1 anno	

Tabella IV. Tripla terapia. Percentuali di fallimento.

Studio	Farmaci	Fallimento	Follow-up	Note
Bell DSH, 2006	Metformina, sulfoniluree, TZD	49%	72 ± 1,5 mesi	Terapia insulinica dopo 38 mesi in media
Dormandy, 2005; PROactive	Sulfonilurea, metformina, pioglitazone	11% (vs. 21% con la duplice terapia)	34,5 mesi	

Fallimento della terapia piena con i farmaci orali: la terapia insulinica

- Nei pazienti con DMT2, se il target terapeutico non è stato raggiunto con terapia nutrizionale, attività fisica e dosaggio pieno degli IO, è indispensabile l'inizio della terapia insulinica al fine di migliorare il controllo glicemico.
- La terapia insulinica può essere iniziata anche più precocemente, dopo il fallimento della terapia con un singolo IO (usualmente metformina).
- Nei pazienti con DMT2 è stata dimostrata l'efficacia della terapia d'associazione tra insulina e tutti gli IO, sia come singole molecole sia in combinazione tra di loro.
- Quando è utilizzata la metformina in combinazione con insulina in soggetti in sovrappeso/obesi, rispetto alla sola terapia insulinica il controllo glicemico è migliore, si riduce il rischio di ipoglicemie e vi è minor aumento del peso corporeo. Se possibile, quando si inizia la terapia insulinica è opportuno continuare la terapia con metformina.
- Quando viene utilizzata insulina basale in aggiunta agli IO, gli analoghi *long-acting* glargine (in monosomministrazione giornaliera) e detemir (in duplice somministrazione giornaliera) si sono dimostrati in grado di ridurre le ipoglicemie, specie notturne, rispetto all'NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). Alcuni studi inoltre suggeriscono che detemir induce un minore aumento di peso rispetto all'NPH.
- Gli analoghi ad azione rapida ai pasti e le insuline premiscelate (analoghi rapidi + insulina isofano in rapporto variabile) 2 o 3 volte al giorno sono stati anch'essi proposti per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO, ma le evidenze a supporto del loro uso sono minori. Quando si utilizzano queste insuline è opportuno sospendere eventuali farmaci secretagoghi.
- Quando la terapia di associazione non è più efficace si deve prendere in considerazione la terapia con insulina basale + insulina regolare o analoghi rapidi ai pasti (schema *basal-bolus*); in alternativa e in condizioni particolari è possibile ricorrere all'uso di insuline premiscelate ai pasti.

riduzione dell'HbA_{1c} rispetto alla sola terapia insulinica (2,5 vs. 1,6%, rispettivamente, $p = 0,04$), con un minor aumento della posologia insulinica, una riduzione significativa del numero delle ipoglicemie e una tendenza verso un minor guadagno di peso corporeo ⁹⁴.

Un altro trial recentemente pubblicato ha valutato l'associazione di insulina glargine e metformina vs. NPH più metformina in 110 pazienti con DMT2 obesi non più controllati dalla terapia orale. I risultati dello studio hanno mostrato un simile controllo glicemico con i due diversi schemi di terapia pur con una glicemia pre-cena più soddisfacente nei pazienti che utilizzavano glargine. La riduzione delle ipoglicemie in questo ultimo gruppo di pazienti era significativa nelle prime 12 settimane dello studio ma non nel proseguo dello stesso ⁹⁵. Un minor rischio di ipoglicemie associata all'utilizzo di glargine è stato comunque confermato da una metanalisi recentemente pubblicata e che ha specificamente esplorato questo aspetto della terapia con glargine ⁹⁶.

TZD e insulina

I TZD aumentano l'insulino-sensibilità nei tessuti target, oltre ad avere altri effetti benefici come la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento della funzione endoteliale e la diminuzione dei livelli plasmatici degli acidi grassi liberi. Raskin et al. ⁹⁷ hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta di TZD in pazienti con DMT2 non più controllati da una duplice somministrazione giornaliera di insulina. I pazienti trattati con 8 mg di rosiglitazone hanno mostrato infatti dopo 26 settimane di trattamento una riduzione media dell'HbA_{1c} di 1,2% rispetto al valore basale e del 12% del dosaggio dell'insulina somministrata. Accanto a questi effetti benefici è da ricordare che i pazienti riportavano eventi noti per essere associati all'uso di TZD quali edema, ipoglicemia e scompenso cardiaco. Un altro trial in cui è stato utilizzato

Efficacia della terapia di combinazione IO e insulina: evidenze cliniche

L'approccio al fallimento della terapia piena con IO è necessariamente rappresentato dalla terapia insulinica, che peraltro può essere presa in considerazione anche in caso di fallimento della terapia con un singolo IO, usualmente metformina ⁷⁶. La terapia di associazione IO più insulina rappresenta nella pratica clinica la modalità più frequente per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO. Numerosi trial clinici randomizzati hanno valutato in questi anni l'utilità di tale terapia.

Quale IO?

Sulfoniluree e insulina

Questo tipo di associazione, che generalmente prevede l'aggiunta alle sulfoniluree assunte ai pasti di una sola somministrazione di insulina a lunga durata d'azione al momento di coricarsi, è stata studiata soprattutto negli anni passati. Una metanalisi di 18 trial pubblicati su quest'argomento ha mostrato come i pazienti che assumevano sulfoniluree più insulina raggiungevano un miglior controllo glicemico rispetto ai pazienti che continuavano la sola terapia insulinica. Questi effetti positivi si raggiungevano peraltro con una posologia insulinica inferiore e con un verosimile miglioramento della secrezione β -cellulare ⁷⁸. L'aumento del peso corporeo era maggiore nei pazienti che utilizzavano sulfoniluree più insulina, anche se la differenza non raggiungeva una significatività statistica.

Metformina e insulina

L'associazione di metformina alla terapia insulinica è sicuramente quella più studiata. Essa ha diversi effetti benefici: migliora il controllo metabolico, l'insulino-sensibilità, il profilo lipidico, riduce l'aumento di peso corporeo che si associa inevitabilmente all'inizio della terapia insulinica e riduce le ipoglicemie. Un trial controllato, randomizzato in doppio cieco, condotto su 45 pazienti con DMT2 non ben controllati con la sola terapia insulinica, ha dimostrato come l'aggiunta di metformina determinava una maggiore e significativa

il pioglitazone ha mostrato accanto agli eventi positivi sul controllo glicemico anche una riduzione dei livelli di trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL. Anche in questo studio erano presenti ipoglicemia ed edema ⁹⁸.

Metformina + TZD + insulina

L'effetto di questa tripla terapia è stata valutata in un trial nel quale un numero non elevato di pazienti con DMT2 e obesi è stato randomizzato a tripla terapia (rosiglitazone, metformina e insulina) e confrontato a pazienti in sola terapia insulinica. I pazienti in tripla terapia raggiungevano un miglior controllo glicemico con un minor numero di ipoglicemie rispetto al gruppo di controllo in sola terapia insulinica ⁹⁹.

Sulfoniluree + metformina + insulina

Esistono pochi trial che hanno valutato specificatamente questo tipo di associazione. Uno studio ha verificato l'efficacia della combinazione di differenti IO (glibenclamide, metformina o glibenclamide + metformina) in associazione all'insulina *bed-time* (NPH) somministrati a pazienti con DMT2 non più controllati dalla sola terapia con sulfoniluree, confrontandoli con un gruppo in trattamento con una duplice somministrazione di NPH. I pazienti che assumevano metformina + insulina erano quelli che mostravano il miglior controllo metabolico ⁸⁵. Una recente pubblicazione della *Cochrane Collaboration* ¹⁰⁰ ha rivisto gli studi di confronto tra terapia d'associazione IO + insulina e terapia insulinica come unica terapia, in pazienti con DMT2 in fallimento secondario. Questa analisi ha concluso per un'equivalente efficacia dei due regimi terapeutici sul controllo glicemico, a fronte di una riduzione del 43% della quantità giornaliera di insulina utilizzata nei pazienti in terapia d'associazione rispetto alla sola terapia insulinica. La maggior parte degli studi analizzati non ha documentato differenze tra i due regimi terapeutici in termini di episodi di ipoglicemie, né differenze per quanto riguarda la qualità di vita dei pazienti. La terapia di associazione IO + insulina ha determinato, invece, un minor incremento di peso corporeo, solo però se nella terapia di associazione era utilizzata metformina con o senza sulfoniluree.

Quale insulina?

Esistono in letteratura diversi studi su come iniziare la terapia insulinica nei pazienti con fallimento secondario degli IO, ma con schemi terapeutici spesso assai differenti, anche in funzione delle caratteristiche cliniche individuali dei pazienti e supportati da evidenze scientifiche anch'esse differenti per qualità e numerosità.

Insuline basali

L'uso di un'insulina basale in aggiunta agli IO rappresenta una pratica assai comune e molto ben studiata negli anni '80 con l'uso soprattutto delle insuline lente zinco-sospese, successivamente ritirate dal commercio e dell'insulina isofano (NPH). Di recente questa pratica ha ricevuto un nuovo impulso grazie alla commercializzazione degli analoghi *long-acting* glargine e detemir. Diversi trial hanno confrontato in pazienti con DMT2 l'efficacia dell'aggiunta agli IO di un'unica somministrazione giornaliera di glargine rispetto all'NPH. Tra questi, quello che ha studiato una delle popolazioni più numerose è stato il *Treat-To-Target* ¹⁰¹. In questo studio sono stati infatti reclutati 756 pazienti con DMT2 e valori medi di HbA_{1c} di 8,6% (*range* 7,5-10%). I pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere glargine oppure NPH in un'unica somministrazione serale oltre l'IO in corso. Sebbene il target di HbA_{1c} inferiore a 7% sia stato raggiunto nel 58% dei pazienti in entrambi i gruppi, i pazienti trattati con glargine hanno manifestato un minor numero (42%) di ipoglicemie notturne.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi sull'utilizzo dell'insulina detemir in aggiunta a IO. Nel più ampio di essi la duplice somministrazione giornaliera di insulina detemir ha mostrato, a parità di controllo glicemico, una riduzione sia del numero delle ipoglicemie sia dell'aumento del peso corporeo rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di NPH ¹⁰². Nell'unico studio disponibile di confronto diretto tra i due analoghi *long-acting* somministrati in aggiunta agli IO in oltre 500 pazienti con fallimento secondario, appena pubblicato, glargine (una volta al giorno) e detemir (una o due volte al giorno) si sono dimostrati egualmente assai efficaci nel ridurre i livelli di HbA_{1c} (in media da 8,6 a 7,1 e 7,2%, rispettivamente, dopo 52 settimane), con una dose media giornaliera di insulina superiore e un incremento ponderale inferiore con detemir ¹⁰³.

Insuline premiscelate

Alcuni studi hanno confrontato l'uso di insuline premiscelate, somministrate in genere prima di colazione e di cena, con quello degli analoghi *long-acting* in monosomministrazione in pazienti con fallimento secondario degli IO. In uno studio randomizzato di 12 settimane la somministrazione 2 volte al giorno della premiscela lispro 25% + lispro-protamina (NPL) 75% consentiva di raggiungere un miglior controllo glicemico (HbA_{1c} 7,4 vs. 7,8%, $p < 0,002$), ma con maggiori incremento ponderale e numero di eventi ipoglicemici rispetto a glargine somministrata la sera, in ambedue i casi in associazione a metformina ¹⁰⁴. Nello studio INITIATE il confronto tra insulina premiscelata bifasica aspart 30/70 a colazione e a cena e glargine una volta al giorno, sempre in aggiunta a metformina o pioglitazone, dimostrava risultati sostanzialmente simili ai precedenti ¹⁰⁵. Invece uno studio di confronto tra premiscelate umane (regolare + NPH nel rapporto 30:70), assunte due volte al giorno senza IO e glargine una volta al giorno, assieme agli IO, dimostrava la superiorità di quest'ultimo schema non solo in termini di minor rischio ipoglicemico ma anche come miglioramento del compenso metabolico ¹⁰⁶.

Analoghi rapidi ai pasti

L'evidente difformità dei dati provenienti da questi studi e la mancanza di una valutazione diretta di altri schemi, come la somministrazione solo di analoghi rapidi ai pasti, rappresenta la motivazione alla conduzione di un ampio studio recentemente pubblicato, il 4T. Questo studio ha paragonato, in 708 pazienti in fallimento secondario (HbA_{1c} tra 7 e 10%), l'effetto a un anno dell'associazione agli IO (sulfoniluree + metformina) di tre diversi schemi di terapia insulinica: la premiscelata 30/70 (30% di aspart e 70% di aspart protaminata) due volte al giorno, prima di colazione e di cena, l'analogo *short-acting* aspart tre volte al giorno, prima dei pasti principali e l'analogo *long-acting* detemir una volta al giorno, la sera (ma se necessario anche al mattino). L'analisi dei risultati ha mostrato come, pur se globalmente l'*end-point* di una $HbA_{1c} < 6,5\%$ veniva raggiunto in una minoranza di pazienti, la prima (aggiunta di due premiscelate) e la seconda opzione (tre somministrazioni di analogo ai pasti) ottenevano un miglior effetto rispetto all'aggiunta di analogo *long-acting* nella casistica globale. I primi due schemi insulinici erano associati però a un aumentato rischio di ipoglicemie e a maggiore incremento ponderale, rispetto all'utilizzo di detemir. Inoltre, quando veniva effettuata l'analisi dei risultati nel sottogruppo di pazienti che di base avevano una $HbA_{1c} < 8,5\%$, non vi erano differenze nel controllo glicemico tra i tre tipi di trattamento. Per questo motivo gli autori concludono che, in questo tipo di pazienti, la semplicità dello schema con insulina basale, assieme al minor numero di ipoglicemie e al minor guadagno ponderale, lo rende preferibile agli altri schemi come terapia di prima scelta, in aggiunta agli IO, nel fallimento secondario ¹⁰⁷.

Terapia insulinica intensiva

Non esistono in atto studi clinici controllati e di ampie dimensioni che valutino gli schemi di terapia insulinica oggi considerati più efficaci ai fini del controllo glicemico, come lo schema *basal-bolus*, quale primo approccio nei pazienti con fallimento degli IO. Di recente sono stati pubblicati i risultati di un trial che ha confrontato, in pazienti con DMT2 che non rispondevano più alla terapia di associazione IO + insulina basale, due schemi di terapia insulinica intensiva: insulina premiscelata (50% lispro/50% lispro protaminata) somministrata ai 3 pasti vs. schema *basal-bolus* (lispro ai pasti più glargine), in aggiunta agli IO (tranne i secretagoghi, che venivano sospesi). Lo studio è durato 24 settimane e ha mostrato come, in effetti, lo schema *basal-bolus* fosse superiore in termini di controllo glicemico (HbA_{1c} 6,78 vs. 6,95%, $p = 0,021$) rispetto all'utilizzo delle premiscelate ai pasti, con una frequenza di ipoglicemie simile nei due gruppi di pazienti ¹⁰⁸. Risultati diversi provengono invece da un altro studio, condotto su circa 400 pazienti già in trattamento non intensivo con insulina, in cui la premiscelata a base di aspart, somministrata tre volte al giorno prima dei pasti, si dimostrava non inferiore in termini di compenso metabolico e di rischio ipoglicemico allo schema *basal-bolus* aspart + NPH ¹⁰⁹.

Le indicazioni delle linee guida

Tra le linee guida più recenti e più accreditate che affrontano il problema del trattamento insulinico nel DMT2 va anzitutto ricordata la *Global Guideline for Type 2 Diabetes* della *International Diabetes Federation* (IDF), che esorta a iniziare la terapia insulinica non appena il controllo metabolico peggiora (con un valore suggerito di $HbA_{1c} > 7,5\%$) nonostante il dosaggio pieno degli IO e propone tre modalità di trattamento:

1. insulina basale una volta al giorno (glargine, detemir o NPH, tenendo presente che con quest'ultima il rischio di ipoglicemia è maggiore);
2. insuline premiscelate due volte al giorno, specie con valori più elevati di HbA_{1c} ;
3. schema *basal-bolus* se il controllo metabolico non è ottimale con gli altri schemi o se si desidera uno stile di vita più flessibile. Viene anche raccomandato di continuare a utilizzare la metformina e, con le insuline basali, eventualmente anche i secretagoghi ⁷⁵.

Anche i recenti Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito indicano il valore di $HbA_{1c} > 7,5\%$ in presenza di terapia massimale con IO come il momento in cui iniziare la terapia insulinica e suggeriscono di mantenere la metformina, mentre i secretagoghi dovrebbero essere sospesi se si usano insuline ai pasti. Per quanto riguarda gli schemi consigliati, invece, vengono proposti in alternativa le insuline basali, gli analoghi rapidi ai pasti e lo schema *basal-bolus*, riservando le insuline premiscelate due volte al giorno solo ai pazienti con gravi ed evidenti problemi di aderenza al trattamento ⁷⁷.

Infine il documento di consenso *American Diabetes Association* (ADA) - *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) propone un algoritmo molto dettagliato che, come già ricordato, prevede la terapia insulinica come una delle opzioni da considerare anche nei pazienti non più responsivi alla sola metformina (le altre due opzioni sono le sulfoniluree o i TZD) e, nello stadio successivo, in quelli non più responsivi alla combinazione metformina + sulfoniluree o metformina + TZD. Viene consigliato di iniziare con un'insulina intermedia serale o *long-acting* la sera o al mattino, con dosi da incrementare progressivamente in funzione della glicemia a digiuno; se dopo 2-3 mesi la HbA_{1c} è $> 7\%$ e la glicemia a digiuno

Come iniziare la terapia insulinica nel DMT2?

IDF, 2005:

Insulina basale una volta al giorno (glargine o detemir o NPH) o insuline premiscelate due volte al giorno o schema *basal-bolus*.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

ADA-EASD, 2006:

Insulina intermedia serale o *long-acting* la sera o al mattino.

Aggiustare la dose sulla base della glicemia a digiuno; se HbA_{1c} non soddisfacente, passare a schemi più complessi.

Standard Italiani di Cura del Diabete, 2007:

Insulina basale o analogo rapido ai pasti o schema *basal-bolus*; solo in casi particolari insuline premiscelate mattino e sera.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

è nel *range* desiderato si suggerisce di aggiungere una seconda iniezione (rapida a colazione se la glicemia pre-pranzo è alta; rapida a pranzo o NPH a colazione se è alta la glicemia pre-cena; rapida a cena se è alta la glicemia prima di andare a letto). Solo nel caso in cui la HbA_{1c} persista elevata viene consigliato di valutare la glicemia postprandiale e di utilizzare/aggiustare la dose dell'insulina rapida ai pasti ⁷⁶.

Appare abbastanza evidente che le varie linee guida concordano sui vantaggi di iniziare il trattamento insulinico nel fallimento secondario degli IO con l'aggiunta, alla terapia orale, di un'insulina basale. Questa indicazione è supportata da numerosi studi clinici citati in precedenza e ha il vantaggio di coniugare buoni risultati con ridotti effetti collaterali e semplicità d'uso. È peraltro evidente che l'efficacia nel tempo di questo schema terapeutico può essere limitata e che, quando anch'esso fallisce, lo schema *basal-bolus* appare l'opzione preferibile; in alcuni pazienti comunque (minore aderenza al trattamento, stile di vita molto regolare) possono essere efficaci anche schemi diversi e in particolare quello con insuline premiscelate ai pasti.

Futuri sviluppi

Nei prossimi anni la terapia del DMT2 potrà avvalersi di nuovi farmaci che agiscono prevalentemente, ma non esclusivamente, sulla β -cellula pancreatica. Infatti negli ultimi anni la ricerca farmaceutica ha rivolto la propria attenzione al potenziale uso terapeutico del *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), un ormone intestinale rilasciato in risposta all'ingestione di cibo che potenzia la secrezione insulinica glucosio-dipendente da parte della β -cellula pancreatica e inibisce la secrezione di glucagone da parte delle α -cellule pancreatiche. Studi *in vitro* o nell'animale da esperimento suggeriscono che il GLP-1 è in grado di promuovere la replicazione delle β -cellule pancreatiche, di inibire l'apoptosi e di stimolare la neogenesi delle β -cellule pancreatiche. Altre azioni del GLP-1 includono l'inibizione dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'appetito. Nel soggetto con DMT2 sono presenti ridotti livelli circolanti di GLP-1 dopo pasto. L'impiego terapeutico del GLP-1 nativo è limitato dalla sua breve emivita, inferiore ai 2 minuti, per effetto della rapida degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Per ovviare a questo inconveniente sono stati percorsi due approcci, da una parte la ricerca di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione e dall'altra l'inibizione dell'enzima DPP-4. Alla prima strategia risponde l'identificazione, nella saliva di un rettile del Nord America (*Gila monster*), di exendina-4 da cui è stato derivato l'analogo di sintesi exenatide. Iniettato sottocute in pazienti affetti da DMT2 esso determina un significativo miglioramento del controllo glicometabolico, con particolare riguardo all'iperglicemia postprandiale ¹¹⁰⁻¹¹⁵. Un secondo analogo del GLP-1 in avanzata fase di studio è la liraglutide che, legandosi all'albumina, risulta resistente all'azione dell'enzima DPP-4. Oltre a una riduzione dell'emoglobina glicosilata e della glicemia, gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide) si sono dimostrati in grado di indurre un significativo calo ponderale ¹¹⁰⁻¹¹⁸. I loro effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato gastroenterico, ma si attenuano titolando la dose. Il secondo approccio ha portato allo sviluppo di sostanze che inibiscono l'azione dell'enzima DPP-4 quali il sitagliptin e il vildagliptin ¹¹⁸⁻¹²⁶. Questi farmaci, somministrati per via orale a pazienti con DMT2, determinano un aumento dei livelli di GLP-1, aumentano il rilascio di insulina glucosio-dipendente e riducono i livelli di glucagone, determinando così un significativo miglioramento del controllo glicemico. Il sitagliptin e il vildagliptin sono ben tollerati e sono risultati sostanzialmente privi di significativi effetti collaterali.

Il trattamento con analoghi del GLP-1 o con inibitori di DPP-4 potrebbe inoltre garantire un'importante protezione della funzione e della massa β -cellulare, prevenendone il progressivo deficit che caratterizza la storia naturale del DMT2 e, così facendo, dilazionare nel tempo la necessità di ricorrere alla terapia insulinica.

Bibliografia

- Pontioli AE, Calderara A, Pozza G. *Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management*. Diabetes/Metabolism Reviews 1994;10:31-43.
- DeLawter DW, Moss JM, Tyroler S, Canary JJ. *Secondary failure of response to tolbutamide treatment*. J Am Med Ass 1959;171:1786-92.
- Schoffing K. *Fünf Jahre sulfonylharnstofftherapie des diabetes mellitus*. Med Welt 1961;16:827-35.
- Camerini-Davalos RA, Marble A. *Incidence and causes of secondary failure in treatment with tolbutamide. Experience with 2500 patients, treated for up to 5 years*. J Am Med Ass 1962;181:89-92.
- Mehnert H. *Clinical and experimental findings after 5 years treatment of diabetes with sulfonyleureas*. Diabetes 1962;11:80-4.
- Krall LP, Bradley RF. *Secondary failure in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformin*. Diabetes 1962;11(Suppl.1):88-91.
- Bernhard H. *Long term observation on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide*. Diabetes 1965;14:59-70.
- Balodimos MC, Camerini-Davalos RA, Marble A. *Nine years' experience with tolbutamide in the treatment of diabetes*. Metabolism 1966;11:957-70.
- Lyons TI, Kennedy L, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR, Weaver JA. *Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus*. Diabet Med 1984;1:105-7.
- Pontioli AE, Calderara A, Maffi P, Bonisolli L, Carenini A, Piatti PM, et al. *Secondary failure to oral hypoglycemic agents in non-obese patients with non-insulin dependent diabetes is related to reduced insulin release*. Diab Metab 1989;15:79-84.
- Thoele H, Ratzmann KP. *Häufigkeit des sekundärertrags einer sulfonylharnstoff-therapie*. Dtsch Med Wochenschr 1989;114:580-3.
- Landing-Olsson M, Nilsson KO, Lerrunak A, Sundkvist G. *Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict requirement at diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetologia 1990;33:561-8.
- Snehalatha C, Ramachandran A, Mohan V, Timothy H, Viswanathan M. *Beta cell function in long term NIDDM (type 2) patients and its relation to treatment*. Horm Metab Res 1986;18:391-4.
- Niskanen LK, Uusitupa MI, Sarlund H, Siitonen O, Pyörälä K. *Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnoses NIDDM patients and nondiabetic subjects*. Diabetes Care 1990;13:41-8.
- Harrower AD. *Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM*. Diabetes Res Clin Pract 1991;14(Suppl.2):65-7.
- Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. *UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Diabet Med 1998;15:297-303.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. JAMA 1999;281:2005-12.

- 18 Eurich DT, Simpson SH, Majumdar SR, Johnson JA. *Secondary failure rates associated with metformin and sulfonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus*. Pharmacotherapy 2005;25:810-6.
- 19 Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, Kamal-Bahl SJ, Brown JB. *Treatment escalation and rise in HbA_{1c} following successful initial metformin therapy*. Diabetes Care 2006;29:504-9.
- 20 Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, Kamal-Bahl SJ, Brown JB. *Contemporary analysis of secondary failure of successful sulfonylurea therapy*. Endocr Pract 2007;13:37-44.
- 21 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 2006;355:2427-43.
- 22 Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LPJ. *Clinical and pathogenetic significance of pancreatic islet cell antibodies in diabetes treated with oral hypoglycemic agents*. Lancet 1977;1:1025-7.
- 23 Sesti G, Hribal ML. *Pharmacogenetics in type 2 diabetes: polymorphisms in candidate genes affecting responses to antidiabetic oral treatment*. Current Pharmacogenomics 2006;4:69-78.
- 24 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D. *Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes*. Diabetes Care 1986;9:129-33.
- 25 Fukui M, Nakano K, Maruya E, Saji H, Ohta K, Ohta M, et al. *Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure*. Clin Immunol Immunopathol 1997;85:182-6.
- 26 Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Iacoe C, et al. *The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2334-9.
- 27 Sesti G, Marini MA, Cardellini M, Sciacqua A, Frontoni S, Andreozzi F, et al. *The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:1394-8.
- 28 Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S, et al. *A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects*. Diabetes 2003;52:1280-3.
- 29 Sasahara M, Nishi M, Kawashima H, Ueda K, Sakagashira S, Furuta H, et al. *Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866g/a affects its expression in β -cells and modulates clinical profiles of Japanese type 2 diabetic patients*. Diabetes 2004;53:482-5.
- 30 Blüher M, Lübbers G, Paschke R. *Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR- γ 2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2003;26:825-31.
- 31 Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al.; Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional pro12ala peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene variant*. Diabetes Care 2004;27:1365-8.
- 32 Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. *Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes*. Clin Pharmacol Ther 2005;78:202-8.
- 33 Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease*. Diabetes 1993;42:359-62.
- 34 Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. *Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency*. Diabet Med 1994;11:299-303.
- 35 Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies*. Diabetes 1999;48:150-7.
- 36 Irvine WJ, Savers JS, Feek CM, Prescott RJ, Duncan LT. *The value of islet cell antibody in predicting secondary failure of oral hypoglycaemic agent therapy in diabetes mellitus*. J Clin Lab Immunol 1979;2:23-6.
- 37 Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. *Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis*. Diabetes 1986;35:237-41.
- 38 Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group*. Lancet 1997;350:1288-93.
- 39 Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. *IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71)*. Diabetologia 2005;48:703-8.
- 40 Fukui M, Nakano K, Shigeta H, Yoshimori K, Fujii M, Kitagawa Y, et al. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy*. Diabet Med 1997;14:148-52.
- 41 Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, et al. *Islet antibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70)*. Diabetologia 2005;48:695-702.
- 42 Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al.; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. *High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes*. Diabetes Care 2007;30:932-8.
- 43 Spoelstra JA, Stolk RP, Cohen D, Klungel OH, Erkens JA, Leufkens HG, et al. *Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Psychiatry 2004;65:674-8.
- 44 Rhodes CJ. *Type 2 diabetes: a matter of β -cell life and death*. Science 2005;207:380.
- 45 Butler AE, Jonson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. *β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. Diabetes 2003;52:102-10.
- 46 Poitout V, Robertson RP. *Minireview. Secondary β -cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity*. Endocrinology 2002;143:339-42.
- 47 Wajchenberg BL. *β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment*. Endocrine Reviews 2007;28:187-218.
- 48 Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. *β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes*. Diabetes 2004;53:S119-24.
- 49 Kirkman MS, Shankar RR, Shankar S, Shen C, Brizendine E, Baron A, et al. *Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:2095-101.
- 50 Matveyenko AV, Butler PC. *β -cell deficit due to increased apoptosis in the human islet amyloid polypeptide transgenic (HIP) rat recapitulates the metabolic defects present in type 2 diabetes*. Diabetes 2006;55:2106-14.
- 51 Groop L, Schalin C, Fransila-Kallunki A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. *Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy*. Am J Med 1989;87:183-90.
- 52 Pontiroli AE, Dino G, Capra F, Pozza G. *Combined therapy with glibenclamide and ultralente insulin in lean patients with NIDDM with secondary failure of sulfonylureas. Follow-up at two years*. Diabete Metab 1990;16:323-7.
- 53 Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Riccio A, Maifreni L, Duner E, Lisato G, et al. *Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents*. Diabetologia 1990;33:688-95.
- 54 Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR. *Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:995-1000.
- 55 Pontiroli AE, Calderara A, Pacchioni M, Cassisa C, Pozza G. *Weight loss reverses secondary failure of oral hypoglycaemic agents in obese non-insulin-dependent diabetic patients independently of the duration of the disease*. Diabetes Metab 1993;19:30-5.
- 56 Harrower AD. *Comparison of efficacy, secondary failure rate and complication of sulfonylureas*. Diabetes Complications 1994;8:201-3.
- 57 Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, et al. *Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide*. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:291-7.

- 58 Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, Costagliola L, De Feo P, Miccoli R, et al. *Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations?* Eur J Clin Nutr 2007 (online publication).
- 59 Cramer JA. *A systematic review of adherence with medications for diabetes.* Diabetes Care 2004;27:1219-24.
- 60 Lau DT, Nau DP. *Oral antihyperglycemic medication non adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:2149-53.
- 61 Wens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Lindenmeyer A, Biot Y, Van Royen P. *Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes.* Diab Res Clin Pract 2007 (online publication).
- 62 Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. *Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD003638.
- 63 McNabb WL. *Adherence in diabetes: can we define it and can we measure it?* Diabetes Care 1997;20:215-20.
- 64 Wilson W, Ary DV, Biglan A, Glasgow RE, Toobert DJ, Campbell DR. *Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance) and glycemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus.* Diabetes Care 1986;9:614-22.
- 65 Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. *Impact of dosage frequency on patient compliance.* Diabetes Care 1997;20:1512-7.
- 66 Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezi CM, Chang E. *Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combined therapy, and fixed-dose combination therapy.* Clin Ther 2002;24:460-7.
- 67 Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli PH. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis.* Am J Med 2007;120:713-9.
- 68 Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. *Clinical inertia.* Ann Intern Med 2001;135:825-34.
- 69 Grant RW, Cagliero E, Dubey AK. *Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors.* Diabet Med 2004;21:50-5.
- 70 Brown JB, Nichols GA. *Slow response to loss of glycemic control in type 2 diabetes mellitus.* Am J Manag Care 2003;9:213-7.
- 71 Brown JB, Nichols GA, Perry A. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:1535-40.
- 72 Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. *Clinical inertia in response to inadequate glycemic control.* Diabetes Care 2005;28:600-6.
- 73 AMD. *Annali 2007: indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia.* Roma: Associazione Medici Diabetologi 2007.
- 74 Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goals.* Int J Clin Pract 2005;59:1345-55.
- 75 IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes.* Bruxelles: International Diabetes Federation 2005 (<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1457>).
- 76 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- 77 Diabete Italia, AMD, SID. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito.* Torino: Infomedica 2007 (http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/linee_guida_07.pdf).
- 78 Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. *Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials.* Arch Intern Med 1996;156:259-64.
- 79 Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. *Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy.* Pharmacotherapy 2007;27:1102-10.
- 80 Riddle M. *Combining sulfonylureas and other oral agents.* Am J Med 2000;108(Suppl.6a):15-22.
- 81 Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.* JAMA 2000;283:1695-702.
- 82 Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorm SO, Donaldson J, Biswas N, et al. *Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study.* Clin Ther 2005;27:1548-61.
- 83 Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. *Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 1998;21:2050-5.
- 84 Moses S, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. *Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 1999;22:119-24.
- 85 Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 1999;130:389-96.
- 86 Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. *Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen.* Am J Manag Care 2007;13:457-63.
- 87 Bell DS, Ovalle F. *How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea?* Endocr Pract 2000;6:293-5.
- 88 Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. *Longterm efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes.* Diabetologia 2005;48:1093-104.
- 89 Brooks B, Molyneaux L, Zilkens R, Ross G, Yue DK. *The use of Acarbose in Type 2 diabetic patients in secondary failure: effects on glycaemic control and diet induced thermogenesis.* Diabetes Res Clin Pract 1998;42:175-80.
- 90 Calle-Pascual AL, Garcia-Hondurilla J, Martin-Alvarez PJ, Vara E, Calle JR, Munguira ME, et al. *Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment.* Diabete Metab 1995;21:256-60.
- 91 Bell DS, Ovalle F. *Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2006;8:110-5.
- 92 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial.* Lancet 2005;366:1279-89.
- 93 López-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, et al. *Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Obes Metab 1999;1:29-35.
- 94 Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. *Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 1999;131:182-8.
- 95 Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study.* Diabetologia 2006;49:442-51.
- 96 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. *Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:950-5.
- 97 Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. *A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes.* Diabetes Care 2001;24:1226-32.
- 98 Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S. *Pioglitazone 014 Study Group Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy.* Int J Clin Pract 2002;56:251-7.

- ⁹⁹ Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. *The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin Aspart in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3273-9.
- ¹⁰⁰ Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. *The Cochrane Collaboration. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.* New York: John Wiley & Sons 2005.
- ¹⁰¹ Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- ¹⁰² Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Ravn GM, Clauson P, Home P; Levemir Treat-to-Target Study Group. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with nph insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1269-74.
- ¹⁰³ Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schemthaler G. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes.* Diabetologia 2008;51:408-16.
- ¹⁰⁴ Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. *Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy.* Clin Ther 2004;26:2034-44.
- ¹⁰⁵ Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al.; INITIATE Study Group. *Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs.* Diabetes Care 2005;28:260-5.
- ¹⁰⁶ Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. *Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:254-9.
- ¹⁰⁷ Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al.; 4-T Study Group. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2007;357:1716-30.
- ¹⁰⁸ Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. *Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (lispro/ILPS) vs. basal/bolus (glargine/lispro) therapy.* Diabetes Care 2008;31:20-5.
- ¹⁰⁹ Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, Landin-Olsson M, Fox C, le Devehat C, et al. *Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. A randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114:511-9.
- ¹¹⁰ Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. *Synthetic exenatide-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3082-9.
- ¹¹¹ Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, et al. *Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exenatide-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2003;26:2370-7.
- ¹¹² Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. *Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:2628-35.
- ¹¹³ DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. *Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:1092-100.
- ¹¹⁴ Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. *Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea.* Diabetes Care 2005;28:1083-91.
- ¹¹⁵ Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. *Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2007;30:1487-93.
- ¹¹⁶ Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, Jakobsen G, Matthews DR. *NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial.* Diabetes Care 2004;27:1335-42.
- ¹¹⁷ Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. *The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2004;27:1915-21.
- ¹¹⁸ Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2007;30:1608-10.
- ¹¹⁹ Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, et al. *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4612-9.
- ¹²⁰ Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetologia 2006;49:2564-71.
- ¹²¹ Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:2632-7.
- ¹²² Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* Diabetes Care 2006;29:2638-43.
- ¹²³ Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Clin Ther 2006;28:1556-68.
- ¹²⁴ Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. *Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year.* Diabetes Care 2005;28:1936-40.
- ¹²⁵ Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. *Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.* Diabetes Care 2007;30:217-23.
- ¹²⁶ Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.* Diabetes Care 2007;30:890-5.

Coordinamento organizzativo:



Via G. Antonelli 21, 00197 Roma, Italy
Tel. (+39) 06 80692122
Tel./Fax (+39) 06 80662987
info@sciencepromotion.it
www.sciencepromotion.it

Questo Documento è stato realizzato grazie a un contributo non condizionato di Eli-Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

Lo studio PERISCOPE e gli effetti anti-aterosclerotici del pioglitazone

Gianluca Perseghin

Facoltà di Scienze Motorie,
Università di Milano;
Divisione di Medicina Interna,
Istituto Scientifico "San Raffaele",
Milano

Lo scorso 31 marzo, a Chicago, durante la *57^a Annual Scientific Session of the American College of Cardiology* sono stati presentati i risultati dello studio PERISCOPE (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*), il primo trial clinico pubblicato che abbia avuto lo scopo di valutare gli effetti di un farmaco ipoglicemizzante orale (pioglitazone) sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con diabete di tipo 2 con l'ausilio dell'ultrasonografia intravascolare (IVUS) ¹.

Si tratta di uno studio randomizzato della durata di 18 mesi nel quale sono stati inclusi 543 pazienti con diabete di tipo 2 provenienti da 97 centri clinici. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad angiografia coronarica, con o senza intervento di rivascolarizzazione, e il 25-30% di loro aveva una storia di pregresso infarto del miocardio. I pazienti nei quali l'angiografia coronarica ha identificato un segmento con modesta stenosi (> 20% ma < 50%) sono stati studiati mediante IVUS al basale e 18 mesi più tardi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pioglitazone o una sulfanilurea, la glimepiride. Il dosaggio dei farmaci è stato titolato durante le prime 16 settimane fino a 45 mg di pioglitazone e fino a 4 mg di glimepiride. Sia la metformina sia l'insulina potevano essere introdotte o aumentate di dosaggio allo scopo di raggiungere l'obiettivo terapeutico di emoglobina glicosilata < 7%.

L'*end-point* primario dello studio, la variazione percentuale del volume dell'ateroma è stata pari ad un incremento dello 0,73% (95% CI, 0,33%-1,12%) nei pazienti in glimepiride e ad una riduzione dello 0,16% (95% CI, -0,57%-0,25%) nei pazienti in pioglitazone ($p = 0,002$), dimostrando che nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 il pioglitazone ha il potenziale di rallentare e/o prevenire la progressione dell'aterosclerosi coronarica più efficacemente rispetto a glimepiride.

I risultati di questo studio sono coerenti con i risultati dello studio CHICAGO (*Carotid intima-media thickness in Atherosclerosis using pioGlitazOne*), studio clinico randomizzato multicentrico in doppio cieco, controllato, il cui scopo primario era stato quello di stabilire gli effetti del pioglitazone comparandoli a quelli della glimepiride sulla variazione assoluta dell'ispessimento medio-intimale (IMT) della parete posteriore carotidea comune. In 72 settimane la valutazione dell'obiettivo primario ha evidenziato che IMT carotideo medio era ridotto significativamente nel gruppo di pazienti diabetici che assumevano pioglitazone rispetto a quelli che assumevano glimepiride ².

I risultati dello studio confermano inoltre dati precedentemente pubblicati relativi alla formazione di neointima dopo intervento di *stenting* coronario in pazienti che ricevevano pioglitazone o placebo ³.

Lo studio PERISCOPE va interpretato in relazione alla capacità o meno dei farmaci ipoglicemizzanti orali di prevenire l'aterosclerosi. Gli eventi cardiovascolari, e in particolare l'infarto del miocardio e l'ictus cerebri, rappresentano le cause principali di morte nei pazienti affetti da diabete ⁴. Si ipotizza da anni che un efficace controllo terapeutico del compenso glicemico ⁵, ed eventualmente l'uso di specifici farmaci ipoglicemizzanti orali come la metformina ⁶, possano eventualmente ridurre questo rischio, e per questo motivo vengono disegnati studi clinici randomizzati che dovrebbero avere la potenza necessaria per stabilire gli effetti dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali sulla mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio e l'ictus. Uno di questi studi

CORRISPONDENZA

GIANLUCA PERSEGHIN
perseghin.gianluca@hsr.it

è stato il PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), che ha messo a confronto il pioglitazone vs. placebo in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante standard in 5000 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare ⁷. In questo studio il trattamento con pioglitazone non ha ridotto in modo statisticamente significativo (*hazard ratio* [HR] 0,90, 95% intervallo di confidenza [CI] 0,80-1,02, $p = 0,095$) l'endpoint primario composito (morte, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione e amputazione) ma ha ridotto significativamente l'end-point principale secondario composito di morte, infarto del miocardio, ictus (HR; 0,84, 95% CI, 0,72-0,98; $p = 0,027$). Il risultato relativo agli eventi vascolari sembra essere consistente perché confermato anche da una metanalisi che ha compreso i risultati di 19 studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco con una HR di 0,82 (95% CI 0,72-0,94; $p = 0,005$), anche se veniva osservato che questo dato era in associazione al rischio di scompenso cardiaco congestizio (HR 1,41; 95% CI 1,14-1,76; $p = 0,002$) ⁸. Presto saranno disponibili anche i dati relativi alla prevenzione degli eventi coronarici nei pazienti diabetici reclutati nello studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes*) e in terapia con l'altro tiazolidinedione disponibile sul mercato, il rosiglitazone ⁹.

L'analisi dei dati riportati nello studio PERISCOPE va effettuata tenendo in considerazione alcuni importanti aspetti.

Il primo aspetto che merita attenzione è che il risultato morfologico non è stato mediato dal raggiungimento di un miglior controllo glicemico (l'emoglobina glicosilata era comparabile nei due gruppi, pioglitazone e glimepiride, sia nella determinazione basale sia durante il trattamento); l'effetto benefico quindi potrebbe essere stato mediato da eventi non connessi al compenso glicemico. A sostegno di un'ipotesi "non glicemica" è puntuale osservare che una recente *ad interim analysis* dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) ha evidenziato che non solo un controllo più aggressivo del compenso glicemico non era associato alla prevenzione dell'arteriosclerosi, ma che si associava ad una mortalità più elevata (*press release*). L'effetto positivo sul volume della placca aterosclerotica potrebbe allora essere stato mediato dall'azione del pioglitazone sul profilo lipidico. In questo senso, se da un lato i dati dimostrano che le concentrazioni di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) nei due gruppi di studio non erano diverse, dall'altro lato i livelli sierici di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) e trigliceridi erano significativamente più favorevoli nel gruppo in pioglitazone rispetto al gruppo in glimepiride. Si sono poi osservate anche piccole ma significative differenze relativamente alla pressione arteriosa e ai livelli sierici di proteina C reattiva.

Un secondo importante aspetto è intrinseco a come si sia sviluppato il trial clinico. Esso è relativo al fatto che un terzo dei pazienti non ha completato lo studio perché non ha eseguito una seconda IVUS; dal punto di vista metodologico, questo dato potrebbe aver causato una sovrastima dell'effetto del pioglitazone, anche se si deve sottolineare il fatto che Nissen *et al.* hanno tenuto in dovuta considerazione questo limite metodologico utilizzando un sofisticato sistema di analisi che sembra escludere questa possibilità. Al di là dell'analisi dei dati è importante anche "pesare" i dati

dello studio PERISCOPE tenendo in considerazione alcuni importanti aspetti.

Primo tra tutti è il fatto che i risultati sono stati ottenuti in pazienti che già assumevano una terapia farmacologica di prevenzione cardiovascolare che è quella che ci si attende in pazienti con queste caratteristiche: il 90% assumeva acido acetilsalicilico, il 75% beta-bloccanti, l'80% ACE inibitori, l'80% statine, il 65% metformina e il 20% insulina. Quindi, anche se l'effetto biologico del pioglitazone vs. glimepiride può sembrare limitato, non va trascurato il fatto che è stato raggiunto in pazienti che già assumevano farmaci di prevenzione cardiovascolare. In termini assoluti il risultato è paragonabile a quello ottenuto in studi che hanno valutato l'utilizzo di alte dosi di statina ¹⁰.

Il secondo aspetto rappresenta invece un limite dello studio, il fatto cioè che sono state escluse le stenosi > 50%. Siccome i pazienti che hanno eseguito la seconda IVUS hanno contestualmente eseguito l'angiografia coronaria, sarebbe stato interessante poter avere anche dei dati relativi alle lesioni coronariche più severe che potevano essere presenti in condizioni basali e che non erano andate incontro a intervento di rivascolarizzazione. Si sarebbero potuti ottenere dati iniziali anche sull'effetto della terapia sull'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche più avanzate e di potenziale maggiore gravità.

Infine, nell'interpretazione dello studio dobbiamo ricordare che esiste ovviamente una differenza tra la progressione delle lesioni aterosclerotiche e gli eventi cardiovascolari. L'*end-point* del PERISCOPE rappresenta un importante parametro morfologico delle lesioni della parete arteriosa tipiche dell'aterosclerosi, ma costituisce solo un surrogato della prognosi cardiovascolare. Gli autori stessi ci ricordano nel loro articolo come sia preferibile determinare il beneficio assoluto di un intervento terapeutico valutandone gli effetti clinici assoluti. In questo senso i risultati del PERISCOPE sono consistenti con il beneficio clinico osservato nello studio PROACTIVE.

In conclusione, ancora due riflessioni. La prima è che anche nello studio PERISCOPE sono stati confermati gli effetti collaterali avversi rappresentati dallo scompenso cardiaco e dalle fratture ossee. È confermato quindi che le caratteristiche del singolo paziente potenziale candidato a questo intervento terapeutico vanno valutate in relazione a questi potenziali eventi indesiderati.

La seconda è che, in attesa di venire a conoscenza dei risultati che hanno indotto l'interruzione del braccio di intervento aggressivo nello studio ACCORD, e quindi in attesa di capire se questa aumentata mortalità sia o meno dovuta a un effetto mediato dall'eccessiva riduzione della glicemia, i risultati del PERISCOPE, con i dimostrati effetti benefici del pioglitazone in relazione alla progressione della lesione aterosclerotica di moderata entità e il profilo di sicurezza sugli eventi cardiovascolari, costituiscono un insieme di dati rassicurante per i pazienti con diabete di tipo 2 a elevato profilo di rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- 1 Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al.; PERISCOPE Investigators. *Comparison of pioglitazone vs glimepiride*

- de on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1561-73.
- ² Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes; a randomized trial. JAMA 2006;296:2572-81.
- ³ Marx N, Wöhrle J, Nüsser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in non-diabetic patients. Circulation 2005;112:2792-8.
- ⁴ Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
- ⁵ Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, III: clinical implications of UGDP results. JAMA 1971;218:1400-10.
- ⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- ⁷ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
- ⁸ Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-8.
- ⁹ Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. Diabetologia 2005;48:1726-35.
- ¹⁰ Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al.; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:29-38.

Conflitto di interessi

Nei 5 anni passati Gianluca Perseghin ha partecipato ad eventi scientifici sponsorizzati da Takeda, GlaxoSmithKline, Guidotti, Sanofi-Aventis.

La storia di un impegno

A. Menarini Diagnostics si posiziona a pieno titolo tra le aziende leader della ricerca italiana e della tecnologia elettrochimica in particolare, ed è in grado di offrire una vasta gamma di presidi per l'autocontrollo della glicemia capillare di elevata affidabilità.

La forza di *A. Menarini Diagnostics* nell'autocontrollo della glicemia capillare non deriva soltanto dalla sua capacità di saper innovare per prima e dalla qualità e affidabilità dei prodotti, ma anche dai contenuti di servizio.

Accanto alle numerose iniziative a supporto dell'educazione delle persone con diabete (divulgazione di materiali educazionali, campagne di sensibilizzazione ecc.), l'azienda ha primeggiato anche in iniziative volte a migliorare la qualità dell'assistenza attraverso progetti mirati alla formazione e all'aggiornamento del personale sanitario.

Più recentemente, a seguito dell'immissione in commercio del sistema per il monitoraggio in continuo della glicemia, è stata messa a punto un'importante operazione per dare accesso alla metodica alle persone clinicamente più bisognose che, causa la mancata rimborsabilità della prestazione, sarebbero rimaste escluse.

Grazie a quest'impegno, 2000 persone con diabete hanno potuto avere accesso a cure ancora più adeguate, meglio mirate a prevenire, o contenere quando già presenti, le complicanze del diabete, e hanno potuto godere di una migliore qualità di vita: queste persone ci hanno ringraziato per aver consentito che fossero curate meglio e per aver reso possibile una migliore conoscenza delle reazioni del loro stesso organismo.

Tutto ciò ha prodotto una maggiore vicinanza con queste persone e ci ha messo in condizione di conoscere meglio i loro problemi per poterle aiutare sempre più adeguatamente.

Crediamo che questo progetto sia il nostro contributo di originalità quale possibile modello di impegno nel sociale cui un'azienda primaria deve doverosamente ispirarsi.

Recentemente Assolombarda, la più importante componente di Confindustria, ha conferito il premio di finalista ad *A. Menarini Diagnostics* nel concorso "Sodalitas Award" dedicato alle aziende che hanno dimostrato un importante impegno nel sociale.

Da questa esperienza, da questi importanti riconoscimenti, dal sorriso di gratitudine che raccogliamo dalle persone con diabete traiamo la motivazione per continuare con perseveranza nel presente e lo stimolo per rinnovare il nostro impegno nel futuro.

Risposte ai precedenti questionari n. 1, vol. 8, 2008

Sezione formativa - Articolo 1

Epatopatie e diabete mellito di tipo 2. Un'associazione sempre più attuale – V. Borzi

1. I pazienti con epatopatie acute e/o croniche possono andare facilmente incontro a:

- a. ipoglicemie
- b. iperglicemie
- c. nessuna delle due
- d. entrambe**

2. Nei cirrotici, l'iperglicemia, entro 5 anni, si manifesta:

- a. nel 20% dei casi**
- b. nel 40% dei casi
- c. nel 60% dei casi
- d. nel 100% dei casi

3. Si può predire la progressione da NAFLD a NASH mediante:

- a. esame clinico e durata della NAFLD
- b. aumento delle transaminasi
- c. ecografia
- d. biopsia epatica**

4. La presenza di ipertransaminasemia in pazienti con diabete di tipo 2, può essere dovuta a:

- a. NAFLD
- b. NASH
- c. presenza di HCV
- d. a + b
- e. b + c
- f. a + b + c**

5. L'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali nei diabetici epatopatici con valori di transaminasi < 2 volte i valori normali è:

- a. sempre possibile
- b. da evitare
- c. da valutare in base alla funzionalità epatica**
- d. da valutare in base all'età del soggetto
- e. da valutare in base all'ecografia

6. La terapia *evidence-based* della NAFLD è:

- a. metformina
- b. glitazoni
- c. lifestyle**
- d. tutti