



Volume **diciassette** Numero **tre** Duemila **diciassette**



**Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche**



[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



Seguici su [www.facebook.com/pacini medicina](http://www.facebook.com/pacini medicina)

#### Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

#### Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,  
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

#### Presidente AMD

Nicoletta Musacchio

#### Presidente SIMG

Claudio Cricelli

#### Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

#### Edizione

Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it • [www.pacini medicina.it](http://www.pacini medicina.it)

#### Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 • [atognelli@pacinieditore.it](mailto:atognelli@pacinieditore.it)

Fabio Poponcini - Sales Manager  
Tel. 050 3130218 • [fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)

Alessandra Crosato - Junior Sales Manager  
Tel. 050 3130239 • [acrosato@pacinieditore.it](mailto:acrosato@pacinieditore.it)

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 • [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

#### Redazione

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • [lcastelli@pacinieditore.it](mailto:lcastelli@pacinieditore.it)

#### Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 31 30 231 • [marcidiacono@pacinieditore.it](mailto:marcidiacono@pacinieditore.it)

#### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Settembre 2017.

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.

Periodico trimestrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le 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, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. 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 a 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 Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

## INSTANT EDITORIAL

Nuovi scenari epidemiologici e assistenziali: dall'Urban Health all'Urban Diabetes  
G. Medea, G. Nati, A. Lenzi, C. Cricelli..... 101

## EDITORIALE

Il modello diabete applicato alla cronicità  
M. Cancian..... 106

## SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE

### aggiornamento

Diabete e Osso  
M.C. Ruffo, A. Giandalia, V. Prestipino, C. De Francesco, F. Forte, L. Giorgianni,  
A. Catalano, N. Morabito, G. Stagno, G.T. Russo ..... 109

### pratica professionale

La costruzione della rete di cura intorno al paziente diabetico e le nuove forme organizzative della Medicina Generale  
P. Grilli..... 114

### governo clinico

Cosa cambieranno i Big Data nella prevenzione e gestione del diabete  
R. Zillich, N. Musacchio, G. Medea, G. Stagno..... 134

## Diabetes MILLENNIALS DOCTORS

Inizio della terapia insulinica nel setting della Medicina Generale: quando il modello organizzativo diviene terapeutico  
S. Quintana..... 140

## CASO CLINICO

Gestione del paziente diabetico con cronicità e comorbidità  
D. Parretti, A. Medolla..... 143

## PAGINA PAZIENTE

Diabete e vaccinazioni  
A. Crescenti, U. Alecci ..... 146

## TUTTO DIABETE

### review

Analisi farmaco-economica del trattamento con SGLT2 inibitori  
E. Torre..... 148

Diabete tipo 2: nuovi farmaci e riduzione del rischio cardiovascolare  
A. Scorsone, G. Saura, M. Fleres, L. Spano, V. Aiello, D. Brancato, A. Di Noto,  
F. Provenzano, V. Provenzano ..... 155

### casì clinici

Diabete tipo 2 e terapia con SGLT2 inibitori  
L. Zenoni..... 160

Dapagliflozin: oltre il controllo glicemico in un paziente diabetico scompensato  
A. Belviso..... 162

Analogo del GLP1 settimanale: ruolo chiave nel DM2 scompensato  
M. Santangelo ..... 164

Anziana, obesa, diabetica tipo 2  
A. Cantalamessa..... 166

## focus

### dieta mediterranea e diabete

La Dieta Mediterranea: mito, o una valida tradizione per prevenire il diabete o uno strumento efficace per migliorare la qualità della vita del paziente?  
R.R. Morabito, E. Condello, M. Russo, G. Stagno..... 168

# Nuovi scenari epidemiologici e assistenziali: dall'Urban Health all'Urban Diabetes

Gerardo Medea, Giulio Nati, Andrea Lenzi<sup>1</sup>,  
Claudio Cricelli

*Società Italiana di Medicina Generale  
e delle Cure Primarie (SIMG), Firenze;*

<sup>1</sup> *Sapienza Università di Roma*

## Perché parlare di Urban Health?

Il fenomeno dell'inurbamento (causato da svariate situazioni sociali, economiche, politiche e sanitarie) ha caratterizzato diverse epoche dell'evoluzione dell'organizzazione della società ed è iniziato con l'affermarsi dei primi nuclei abitativi.

L'evolversi, spesso incontrollato o incontrollabile, delle situazioni e dei movimenti di spostamento verso determinate aree urbane con intensificazione della densità abitativa e di insediamenti produttivi e commerciali ha prodotto, specialmente a partire dalla seconda metà del Novecento, agglomerati estesissimi.

Nel 1800, solo il 2% degli abitanti del globo vivevano in città; agli inizi del XX secolo erano già il 15%; nel XXI secolo il 54% della popolazione mondiale vive in una città <sup>1</sup>.

Si stima che entro il 2050 tale popolazione arriverà al 75% <sup>2</sup>. I grandi agglomerati urbani o megalopoli (con oltre 10 milioni di abitanti) stanno diventando sempre più numerosi; anzi si è coniato il termine di "metacity" o "ipercity" per le città con oltre 20 milioni di abitanti, che erano 5 nel 1975 e sono diventate 23 già nel 2015.

Tuttavia, la quota maggiore dell'incremento in ambiente urbano si sta verificando non nelle megalopoli, ma in città più piccole.

La vita urbana è spesso associata a livelli più alti di alfabetizzazione e istruzione, migliore salute, maggiore accesso ai servizi sociali e maggiori possibilità di partecipazione culturale e politica. Tuttavia, la crescita urbana rapida e non pianificata minaccia uno sviluppo sostenibile quando non si sviluppa l'infrastruttura necessaria o quando le politiche non vengono attuate per garantire che i benefici della vita cittadina siano equamente condivisi per cui nelle città c'è un più alto rischio che si possano determinare disuguaglianze in termini di salute.

Difatti, circa un terzo della popolazione urbana mondiale vive nei basifondi, dove si concentrano povertà, emarginazione e discriminazione. Entro il 2020 le persone che vivranno in insediamenti non ufficiali e nelle baraccopoli o bidonville saranno quasi 1,4 miliardi.

Gli abitanti delle megalopoli sono esposti a molti più fattori di rischio per la salute rispetto a coloro che vivono nei piccoli centri poiché la migrazione si accompagna a cambiamenti sostanziali degli stili di vita rispetto al passato:

- i lavori sono più sedentari, l'attività fisica diminuisce, aumenta il rischio di uno stile alimentare scorretto; in città è maggiore, infatti, la probabilità di mangiare cibo da strada di bassa qualità (= cibo spazzatura). Sono tutti fattori sociali e culturali che rappresentano un potente volano per l'obesità e quindi per le malattie cardiovascolari e naturalmente il diabete;

### Indirizzo per la corrispondenza

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@alice.it

- aumenta il rischio per le patologie infettive (da sovraffollamento e condizioni igieniche non adeguate) naturalmente soprattutto per gli abitanti delle baraccopoli e specie per l'età infantile;
- aumenta l'esposizione all'inquinamento ambientale;
- è alto il rischio di essere coinvolti in incidenti stradali. Dei 3300 morti per incidenti stradali nel 2014 in Italia, oltre 50% si è verificato su strade urbane;
- aumentano i rischi di danni psicologici legati allo stress e all'isolamento sociale;
- aumenta il rischio di essere coinvolti in atti di violenza.

Per quanto riguarda specificatamente la Medicina Generale (MG), dati osservazionali non pubblicati indicano che i cittadini hanno un rapporto più sfilacciato e meno empatico col proprio medico di famiglia che tendono, più frequentemente che nei piccoli centri (che peraltro sono più lontani dai grossi erogatori di servizi sanitari come il pronto soccorso, gli ospedali e gli ambulatori polispecialistici) a bypassare. Se questo possa tradursi in un impatto negativo complessivo sulla salute non è noto e potrebbe essere un interessante oggetto di studi clinici e sociologici. Se ciò fosse dimostrato con dati oggettivi, la MG dovrebbe allora pensare a modelli nuovi o comunque diversi rispetto a quelli attuali di offerta dei servizi e di organizzazione dell'assistenza, oppure più semplicemente, a un approccio comunicativo diverso, calibrato alla complessità e peculiarità del setting "urbano".

Tutto ciò ha come conseguenza costi sociali e sanitari enormi. Solo a titolo di esempio, ecco il numero di morti e di DALY\* persi in un anno a causa di alcuni di questi fattori di rischio:

- inattività fisica: 5.3 milioni di morti <sup>3</sup>;
- ipertensione: 10.4 milioni di morti, 208 milioni di DALYs <sup>4</sup>;
- obesità: 4.4 milioni di morti, 134 milioni di DALYs <sup>4</sup>;
- inquinamento atmosferico: 5.5 milioni di morti, 142 milioni di DALYs <sup>4</sup>.

E per quanto riguarda i costi:

- inattività fisica: costa 67.5 miliardi di dollari nel 2013 (tra spesa sanitaria e perdita di produttività) <sup>5</sup>;
- diabete: spesa sanitaria aumentata nel 2014 da 612 a 1099 miliardi di dollari <sup>6</sup>;
- pressione arteriosa non ottimale: costa annualmente circa 100 miliardi di dollari <sup>7</sup>;
- inquinamento atmosferico: stima della spesa sanitaria 21 miliardi di dollari nel 2015 <sup>8</sup>.

Non a caso la WHO ritiene che le aree urbane sono importanti determinanti di salute sociali e un elemento chiave dell'agenda per un futuro sostenibile, ponendosi l'obiettivo di rendere le città e gli insediamenti umani inclusivi, resilienti e sostenibili entro il 2030 <sup>9</sup>.

Ci sono, dunque, molti buoni motivi per cui i medici (incluso i medici di medicina generale, MMG, che assistono proporzionalmente un gran numero di pazienti "cittadini") si interessino

dei determinanti di salute nelle aree urbane; essi dovrebbero collaborare e interagire molto di più con gli urbanisti, gli architetti, gli ingegneri e i politici nella progettazione delle aree urbane. Ciò potrebbe contribuire a ridurre molti dei fattori di rischio per la salute, a partire dalla sedentarietà, incentivando il cosiddetto "traporto attivo", ovvero quello in cui è necessario il proprio dispendio di energia (come la bicicletta o il transito a piedi). Nessun nuovo quartiere dovrebbe nascere senza aver progettato e previsto spazi per piste ciclabili, transiti sicuri per i pedoni, servizi e scuole raggiungibili facilmente e con sicurezza a piedi <sup>10</sup>.

## Dall'Urban Health, all'Urban Diabetes

Il diabete è una delle patologie croniche a più ampia diffusione nel mondo, in particolare nei Paesi industrializzati. Infatti secondo i dati dell'IDF, nel mondo sono 246 milioni (65%), coloro che hanno ricevuto una diagnosi di diabete tipo 2 e abitano nei centri urbani, rispetto ai 136 milioni delle aree rurali. Questo divario è destinato a crescere: nel 2040 si stima che circa il 75% delle persone con diabete vivrà nelle città: 347 milioni rispetto ai 147 milioni che abiteranno fuori dai grandi centri abitati. Anche in Italia l'Urban Diabetes è un problema emergente di sanità pubblica, visto che nelle 14 città metropolitane risiede il 36% della popolazione del Paese e circa 1.2 milioni di persone con diabete.

Da qui la necessità di mettere in atto nelle aree urbane una strategia integrata, finalizzata a costruire un'idea di città come "promotore della salute", attraverso un approccio multilivello che comprenda iniziative di vario genere, sociali prima ancora che sanitarie. Interventi urbanistici, "laboratori" sugli stili di vita sani come il programma "Cities Changing Diabetes<sup>®</sup>".

L'iniziativa realizzata in partnership tra University College London e il danese *Steno Diabetes Center*, con il contributo dell'azienda farmaceutica Novo Nordisk, ha l'obiettivo di studiare il legame fra il diabete e le città, promuovere iniziative per salvaguardare la salute e prevenire la malattia e creare un movimento unitario in grado di stimolare, a livello internazionale e nazionale, i decisori politici a considerare come prioritario il tema dell'Urban Diabetes. Al programma hanno già aderito Città del Messico, Copenaghen, Houston, Shanghai, Tianjin, Vancouver, Johannesburg e Roma è la metropoli scelta per il 2017. In queste città i ricercatori svolgono ricerche per individuare le aree di vulnerabilità, i bisogni insoddisfatti delle persone con diabete, identificare le politiche di prevenzione più adatte e come migliorare la rete di assistenza. Il tutto nella piena collaborazione tra le diverse parti coinvolte. In ultima

\* Il *Disability-Adjusted Life Year* o DALY è una misura della gravità globale di una malattia, espressa come il numero di anni persi a causa della stessa, per disabilità o per morte prematura.



analisi, si vuole individuare e comprendere, tramite *case studies*, come certi ambienti urbani favoriscano l'insorgenza del diabete tipo 2 e le sue complicanze.

In Italia il programma prevede un ruolo attivo del Ministero della Salute, dell'ANCI, di Roma Capitale e Città Metropolitana, dell'Health City Institute, dell'ISS, di ISTAT, della Fondazione CENSIS, di CORESEARCH, di MEDIPRAGMA, di Cittadinanzattiva, di tutte le Università di Roma, dell'Osservatorio Nazionale per la Salute, dell'Istituto per la Competitività nelle Regioni e di tutte le Società Scientifiche e Associazioni Pazienti in ambito diabetologico.

Il progetto Cities Changing Diabetes® prevede tre momenti. Il primo è rappresentato dalla mappatura dei fattori sociali e culturali. In ogni città viene promossa una ricerca qualitativa e quantitativa dalla quale emerge il livello di vulnerabilità. Il secondo è quello della condivisione dei dati a livello internazionale, fra le varie città aderenti al programma, con l'obiettivo di identificare le similitudini e i punti di contatto. L'ultimo step del programma è la parte dedicata all'azione, con lo sviluppo di uno specifico *action plan* e condivisione delle *best practice*.

In Italia l'Health City Institute (diretto dal prof. Andrea Lenzi, presidente del Comitato di biosicurezza, biotecnologie e scienze della vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri), in collaborazione con la Fondazione CENSIS, l'ISTAT, CORESEARCH e MEDI-PRAGMA, ha elaborato i dati oggi disponibili a livello socio-demografico e clinico-epidemiologico e sulla percezione della salute nell'area di Roma Città Metropolitana, realizzando una prima mappatura dei dati quantitativi, pubblicati in un Atlas<sup>11-13</sup>.

La fase qualitativa, condotta tramite la Fondazione CENSIS, prevede lo studio delle vulnerabilità sociali dell'area metropolitana sul diabete tipo 2, attraverso interviste strutturate sui cittadini e sulle persone con diabete di Roma.

Sulla base dei dati ISTAT, nel 2015 la prevalenza del diabete nel Lazio era del 6,6%. Rispetto al 2000, la prevalenza è cresciuta dal 5,0 al 6,5% fra gli uomini e dal 4,2 al 6,8% nelle donne. Il Lazio è fra le regioni a più alta prevalenza di diabete, preceduto solo da Calabria e Campania. A fronte di una prevalenza media nazionale del 5,4%, nel Lazio la prevalenza sale al 6,6%. Questo dato è confermato anche dall'istituto di ricerca Health Search ([www.healthsearch.it](http://www.healthsearch.it)) che stima nel 2015 nella popolazione > 14 anni una prevalenza del diabete del 7,75% nella regione Lazio (a livello nazionale 7,17%). Applicando tale prevalenza alla popolazione residente nel Lazio nel 2015 (5.892.425 cittadini), si stima che 388.900 persone siano affette da diabete noto. Considerando che nella città di Roma risiedono 2.872.021 persone e nell'area metropolitana di Roma 4.340.474, si può stimare che nella città di Roma siano presenti circa 189.500 persone con diabete e nell'area metropolitana circa 286.500. In altre parole, la metà delle persone con

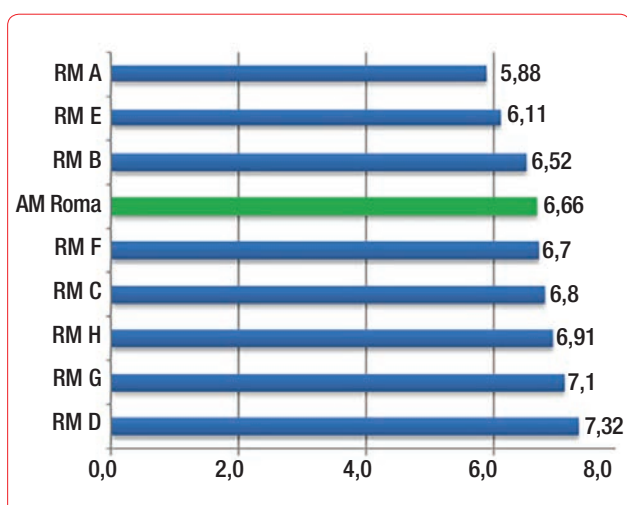
diabete residenti nel Lazio vive a Roma e il 75% vive nell'area metropolitana di Roma.

Sulla base delle stime fatte nell'ambito del Programma Regionale Valutazione degli Esiti degli Interventi Sanitari 2016, all'interno dell'area metropolitana di Roma è presente una marcata variabilità nella prevalenza di diabete noto, che oscilla fra il 5,88 al 7,32%. Nelle diverse Unità Sanitarie (all'epoca non era ancora realizzata la nuova suddivisione) (Fig. 1). Si può notare come nelle ASL più centrali (RMA) la prevalenza del diabete sia minore rispetto alle realtà più periferiche.

Come già discusso, uno dei fattori più importanti alla base della crescita della prevalenza di diabete è rappresentato dall'invecchiamento della popolazione. Nella città di Roma, il numero di ultrasessantacinquenni è cresciuto di 136,000 unità negli ultimi 13 anni, raggiungendo la quota di 631,000 residenti nel 2015.

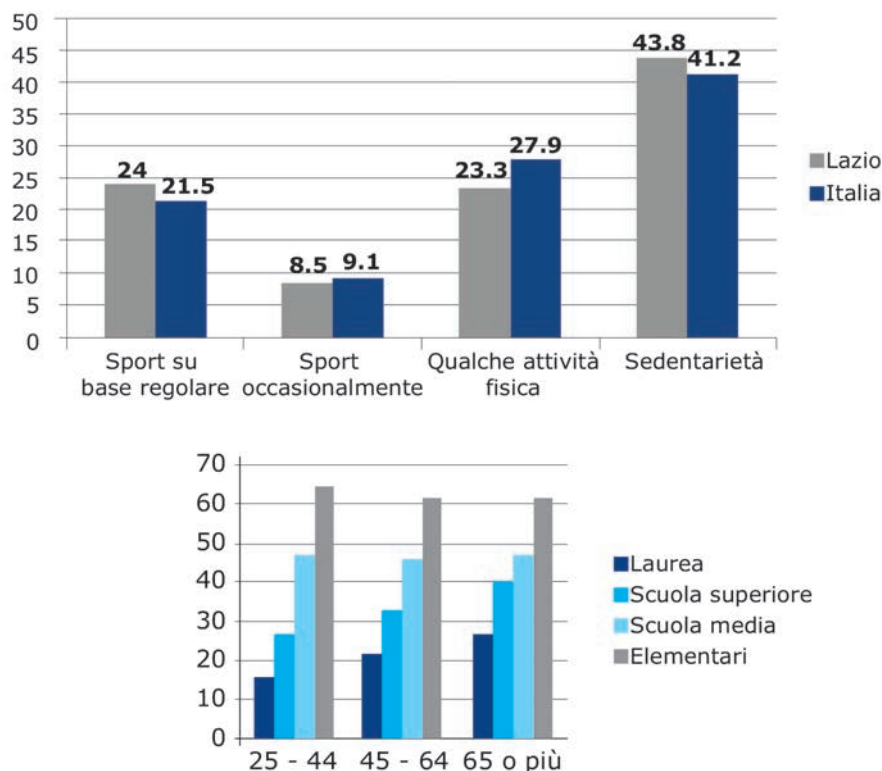
L'altro fattore principale alla base dell'aumento della prevalenza del diabete è rappresentato dall'obesità. Nel Lazio, un residente su 10 in età adulta è affetto da obesità. Analogamente alla prevalenza del diabete, anche quella dell'obesità è cresciuta negli anni più recenti, passando dall'8,2% nel 2000 al 9,9% nel 2013.

Oltre alle errate abitudini alimentari, la sedentarietà rappresenta uno dei determinanti dell'eccesso ponderale. I dati ISTAT mostrano come nel Lazio oltre il 40% della popolazione sia totalmente sedentaria, mentre solo un quinto dei cittadini svolge attività fisica con regolarità. In tutte le fasce di età, la percentuale di persone sedentarie risulta strettamente correlata alla scolarità, considerata come indicatore di stato socioeconomico (Fig. 2).



**Figura 1.**

La prevalenza del diabete nei distretti sanitari dell'area metropolitana di Roma (Fonte: Programma Regionale degli Esiti degli Interventi Sanitari 2016).



**Figura 2.**

La pratica di attività fisica in Italia e nel Lazio e percentuale di sedentarietà in base alle fasce di età e al titolo di studio (Fonte: Indagine multiscopo. Aspetti della vita quotidiana 2015).

## Conclusioni

L'inurbamento e la configurazione attuale delle città offrono per la salute pubblica e individuale tanti rischi, ma anche opportunità da sfruttare con un'amministrazione cosciente e oculata; occorre pertanto identificare strategie di azione per rendere consapevoli governi, regioni, città e cittadini dell'importanza della promozione della salute nei contesti urbani, immaginando un nuovo modello di welfare urbano. Sarà più produttivo ed efficace consigliare di praticare attività fisica ai nostri pazienti che vivono in città in cui lo stile di vita sano è al centro della coscienza, ma soprattutto della politica locale.

Infine, se il miglioramento e l'aumento dei determinanti di salute nelle città (che possono ridurre l'incidenza dell'obesità e del diabete) dipendono poco dai medici, a essi tutta via spetta l'importante compito di creare nei pazienti assistiti non soltanto la consapevolezza circa l'importanza di uno stile di vita sano, ma anche una coscienza "civica" per sostenere, stimolare e orientare la politica verso scelte o strategie mirate al sostegno e alla promozione di stili di vita sani.

## Bibliografia

- 1 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World urbanizations prospects: 2014 revision*.
- 2 UNFPA. *State of world population 2010*. New York: United Nations Population Fund 2011.
- 3 Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al.; Lancet Physical Activity Series Working Group. et al. *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. Lancet 2012;380:219-29.
- 4 GBD 2013 Risk Factors Collaborators. *Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet 2015;386:2287-323.
- 5 Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, et al.; for the Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee et al. *The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases*. Lancet 2016;388:1311-24.
- 6 da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. *IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2016;117:48-54.

- <sup>7</sup> Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al.; International Society of Hypertension. *The global cost of nonoptimal blood pressure*. *J Hypertens* 2009;27:1472-7.
- <sup>8</sup> *Organisation for Economic Co-operation and Development. The economic consequences of outdoor air pollution*. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development Publishing 2016.
- <sup>9</sup> Obiettivo n. 11 del programma delle Nazioni Unite "17 goals to transform our world: make cities inclusive, safe, resilient and sustainable". <http://www.un.org/sustainabledevelopment/cities/> (ultimo accesso settembre 2017).
- <sup>10</sup> Sallis JF, Bull F, Burdett R, et al. *Use of science to guide city planning policy and practice: how to achieve healthy and sustainable future cities*. *Lancet* 2016;388:2936-47.
- <sup>11</sup> *IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015)*. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- <sup>12</sup> ISTAT, *Censimento della popolazione e delle abitazioni 2011*.
- <sup>13</sup> *Roma Cities Changing Diabetes. Diabete tipo 2 e obesità nell'area di Roma Città Metropolitana. Factsheets Atlas 2017*. <http://healthcitythinktank.org/ATLAS-Factsheets-Aprile-2017.pdf>.

# Il Modello Diabete applicato alla Cronicità

Il diabete è una malattia cronica dovuta a una carenza insulinica assoluta o relativa, che può essere determinata da una insufficiente produzione o da una ridotta sensibilità tissutale responsabile del cattivo funzionamento a livello periferico. Il diabete espone a un elevato rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare con multipli danni d'organo. Si tratta di un problema di salute che per la sua rilevanza sanitaria e sociale è stato ed è molto studiato, accumulando negli anni e in tutto il mondo una mole rilevante di pubblicazioni scientifiche e linee guida, con indicatori e standard di processo e di esito validati <sup>1</sup>, e pertanto proposto come modello per la cronicità.

La prevalenza in Italia è compresa tra il 7 e l'8%, vale a dire circa 100-120 soggetti nella lista di un medico di medicina generale (MMG) con 1500 assistiti. La diagnosi di diabete tipo 2, correttamente formulata sulla base di semplici esami di laboratorio, per lo più in assenza di sintomi, coinvolge persone dalle caratteristiche molto diverse, con bisogni di assistenza estremamente variabili: da persone in perfetto controllo metabolico senza farmaci, senza alcun sintomo né segno di danno d'organo, per le quali la diagnosi di diabete è una diagnosi di fattore di rischio più che di vera e propria malattia, fino a persone con gravi complicanze d'organo e farmaco-resistenza, nelle quali è inutile o addirittura dannoso ricercare obiettivi glicemici all'interno del range considerato normale. L'individualizzazione degli obiettivi e della strategia di cura nel diabete è riconosciuta dalle linee guida più recenti <sup>2,3</sup>, ma la realtà della pratica clinica è resa alquanto più complessa, non solo nel diabete ma in tutta l'area della cronicità, da due questioni particolarmente rilevanti: la multimorbidità e il multitrattamento farmacologico, da un lato, e l'insieme di età avanzata/danno funzionale/fragilità della rete di assistenza, dall'altro.

Dati regionali, frutto di un'accurata registrazione da parte dei MMG del network MilleinRete SIMG Veneto e di una rigorosa analisi statistica <sup>4</sup>, confermano, ad esempio, che circa il 70% delle persone con diagnosi di diabete ha più di 65 anni, e che nella fascia d'età  $\geq 65$  anni la prevalenza è pari al 22% nei maschi e al 20% nelle femmine (Fig. 1), che il 40% ha un elevato grado di multimorbidità (Fig. 2) e che utilizzando la scala di Rockwood 1 diabetico su 5 risulta fragile (Tab. I).

Nell'affrontare il tema della cronicità diventa ineluttabile considerare che è in corso una transizione demografica ed epidemiologica senza precedenti nella storia dell'umanità. I progressi della tecnica applicati alla medicina e le migliorate condizioni di vita hanno permesso di ridurre la mortalità precoce dovuta a malattie infettive, malattie cardiovascolari, tumori, consentendo a una vasta coorte di persone di raggiungere una durata della vita tra gli 80 e i 90 anni. Tale riduzione di mortalità precoce non coincide in molti casi con la guarigione ma con la cronicizzazione, rendendo curabili molte malattie inguaribili. Vivere a lungo con bisogni di assistenza sanitaria, progressiva perdita di fun-

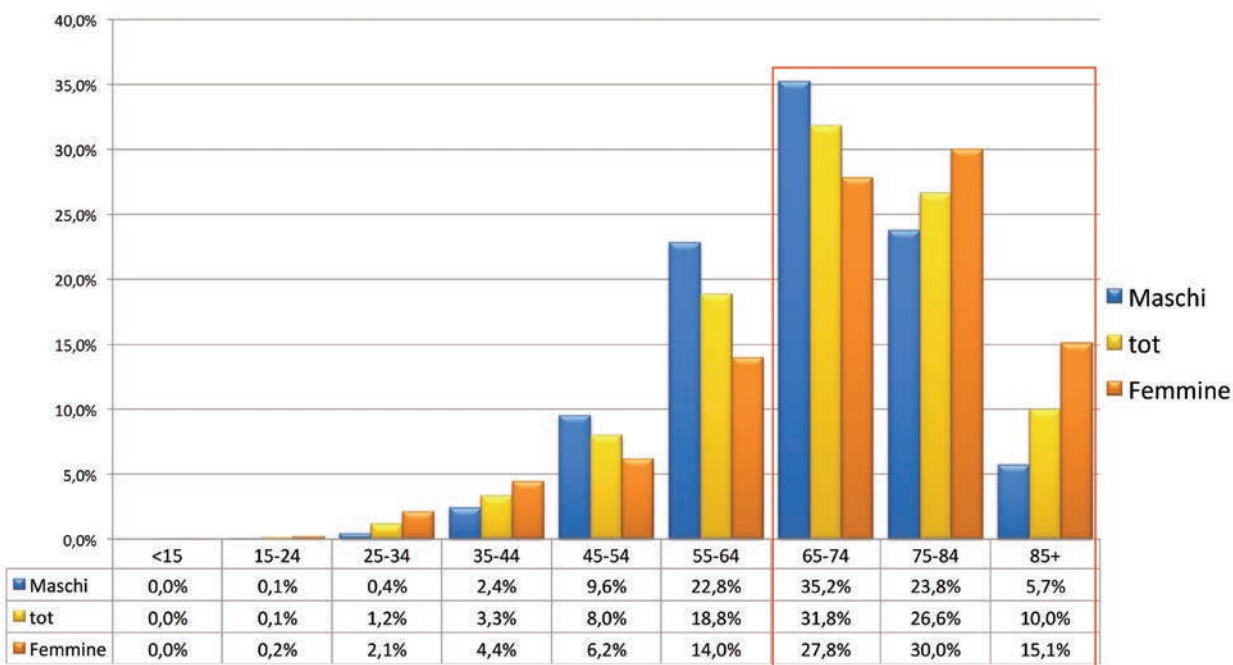
**Maurizio Cancian**

*Medico di Medicina Generale, SIMG*

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

MAURIZIO CANCIAN  
cancian.maurizio@simg.it



**IL 68,4% DEI DIABETICI È ANZIANO****Diabete II MilleinRete 2014 - Distribuzione delle fasce di età entro la casistica****Figura 1.**

zionalità, problemi psicosociali, genera sofferenza e compromette la qualità di vita di molte persone e delle loro famiglie ed è alla base della crisi dei sistemi sanitari e di previdenza sociale. Un solo dato in proposito: in media i contatti/anno con il MMG delle persone con diabete sono aumentati dal 14,9% del 2006 al 22,4% del 2014.

Alla ricerca di una risposta ai bisogni dei pazienti con programmi di cura a lungo termine, in varie Regioni italiane sono state avviate riorganizzazioni della Medicina di famiglia ove MMG, infermieri e assistenti di studio integrano la propria attività con l'obiettivo prioritario della graduale presa in carico della cronicità, registrando puntualmente dati utili sia alle attività di audit che di rendicontazione. In questi contesti, visti i dati relativi ad anzianità, multimorbilità e fragilità, organizzare le attività di assistenza per singola patologia risulta controproducente in quanto non intercetta i reali bisogni della persona ammalata. Nel pianificare l'assistenza risulta di maggiore utilità, ad esempio, distinguere i pazienti con buon grado di funzionalità in stabili (monitoraggio periodico) e instabili (attività diagnostica delle cause di instabilità, revisione della terapia e dell'aderenza alla stessa, eventuale indicazione a consulenza specialistica, al ricovero in ospedale,

al cambio di setting di assistenza). Quando la riduzione della funzionalità genera una perdita di autosufficienza i bisogni di natura psicosociale entrano in gioco con un peso rilevante nel determinare i programmi di cura. E infine, quando la prospettiva di vita si fa limitata, diventa prioritario identificare precocemente le persone con potenziali bisogni di cure palliative, privilegiando la qualità della vita residua sulla base di bisogni e desideri del paziente e della famiglia, così come raccomandato sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>5</sup> che dalla Legge italiana 38/2010.

Altre innovazioni quali lo sviluppo della sanità digitale, la disponibilità di tecnologia sanitaria di primo livello e le opportunità della telemedicina obbligano a un ripensamento sia degli obiettivi delle strategie di cura che delle modalità di integrazione tra Medicina Generale e Medicina Specialistica. Inoltre si rende necessaria l'elaborazione e la sperimentazione di modelli organizzativi per la Medicina di Famiglia nei casi in cui le aggregazioni di professionisti non siano possibili (aree a bassa densità demografica o con particolari condizioni orografiche), ma dove le esigenze di equità impongono che i bisogni dei pazienti ricevano comunque le risposte migliori.

## UN DIABETICO SU 5 È FRAGILE

### Stime di prevalenza da un campione pilota random di 455 diabetici MilleinRete 2012

Strato di età	Numerosità	Prevalenza di fragilità rilevata nel campione è IC 95%	
< 65 anni	138	2,8%	0,06-5,7%
65-74 anni	133	7,5%	2,9-12,0%
75-84 anni	105	21,9%	13,8-29,9%
≥ 85 anni	79	63,2%	52,4-74,1%
<b>Totali</b>	<b>455</b>	<b>19,1%</b>	<b>15,4-22,7%</b>

### Fragilità = Rockwood Score > 4

#### Scala di fragilità di Rockwood

(da Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. CMAJ 2005;173:489-95, mod.)



#### 1 - Molto in forma

Persone forti, attive, energiche, motivate e sane. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia d'età



#### 2 - In forma

Persone che non hanno sintomi della malattia attivi, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano sport o sono attive a seconda della stagione.



#### 3 - Se la cava bene

Persone i cui problemi medici sono ben monitorati, ma non sono regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.



#### 4 - Potenzialmente fragile

Anche se non differenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e/o stanche durante il giorno. Alla condizione possono contribuire sintomi di malattia non ben controllati.



#### 5 - Fragilità lieve

Persone rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (ad es. gestione delle finanze, locomozione, lavori domestici pesanti, gestione dei farmaci). Appaiono sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici. Molto spesso hanno bisogno di aiuto esterno.



#### 6 - Fragilità moderata

Come sopra ma hanno costantemente bisogno di aiuto esterno.



#### 7 - Fragilità grave

Completamente dipendenti dagli altri per la cura personale. Appartengono a questa fascia sia i pazienti non terminali (= apparentemente stabili e non ad alto rischio di morte entro ~6 mesi), sia pazienti terminali (= con un'aspettativa di vita < 6 mesi).

Figura 2.

**Tabella I.** Farmaci attualmente disponibili per il trattamento della sindrome di Cushing.

### Il 40% dei diabetici è affetto da importante multimorbilità (Charlson Index ≥ 4)

Charlson C.I. 2014	N.	%
Charlson 1	1.201	11,9%
Charlson 2	2.589	25,6%
Charlson 3	2.229	22,0%
Charlson 4	4.096	40,5%
<b>Totale</b>	<b>10.115</b>	<b>100,0%</b>

### Bibliografia

- SID - AMD. *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2014*. [www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it).
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J 2013;34:3035-87
- Type 2 diabetes in adults: management*. NICE guideline. Published: 2 December 2015. [nice.org.uk/guidance/ng28](http://nice.org.uk/guidance/ng28).
- Curare il dato per curare il paziente*. Padova ottobre 2016. [www.svemg.it](http://www.svemg.it).
- Gómez-Batiste X, Murray SA, Thomas K, et al. *Comprehensive and Integrated Palliative Care for People With Advanced Chronic Conditions: An Update From Several European Initiatives and Recommendations for Policy*. J Pain Symptom Manage 2017;53:509-17.

# Diabete e Osso

Maria Concetta Ruffo, Annalisa Giandalia, Valeria Prestipino, Claudia De Francesco, Fiorella Forte, Letterio Giorgianni, Antonino Catalano, Nunziata Morabito, Gaudenzio Stagno, Giuseppina T. Russo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina*

## Parole chiave

Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2)

Osteoporosi

Vitamina D

## Riassunto

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) and osteoporosis are among the most frequent endocrinopathies and both affect mainly the elderly population. The prevalence of DMT2 is constantly increasing worldwide and is associated with an increased risk of osteoporotic fractures.

As a result, the number of patients with diabetes and osteoporosis is expected to increase further, placing older patients in a vicious cycle of disability due to the increased incidence of fractures and complications related to diabetes.

Pathophysiologic mechanisms that link osteoporosis to diabetes are not fully understood, but the structural and quality alterations of the bone found in diabetic subjects are probably due to a combination of different factors, including the deficit of vitamin D.

## Introduzione

L'osteoporosi è una patologia cronica che colpisce milioni di persone in tutto il mondo, prevalentemente donne in post-menopausa, caratterizzata, dal punto di vista clinico, da ossa fragili e da aumentato rischio di fratture. I numeri dell'osteoporosi sono allarmanti dal momento che, secondo recenti stime, risultano affetti da osteoporosi circa 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini. Nel corso del 2010 si sono verificati 3,5 milioni di casi fratture secondarie a osteoporosi, tra cui 610.000 fratture dell'anca, 520.000 fratture vertebrali, 560.000 fratture dell'avambraccio e 1.800.000 fratture in vari distretti (bacino, costola, omero, tibia, perone, della clavicola, della scapola, dello sterno e di altre fratture femorali). I costi sanitari che ne sono derivati si aggirano intorno ai 37 miliardi, ma si stima un aumento di un ulteriore 25% nel 2025.

Nella popolazione generale, la prevalenza dell'osteoporosi e l'incidenza di fratture a essa secondarie risultano notevolmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini<sup>1</sup>: infatti questi ultimi presentano in generale una struttura ossea più forte, legata sia alle maggiori dimensioni che alla maggiore densità minerale delle ossa, oltre che a una maggiore massa muscolare<sup>2</sup>.

Un ruolo centrale nello sviluppo dell'osteoporosi è inoltre svolto dagli ormoni sessuali, specialmente dagli estrogeni, attraverso meccanismi diretti e indiretti. Gli estrogeni promuovono, infatti, in maniera diretta il riassorbimento tubulare del calcio a livello renale, favorisco la conversione della vitamina D e il conseguente assorbimento intestinale del calcio e aumentano la sintesi di calcitonina; agiscono, inoltre, su diversi fattori locali, stimolando indirettamente la formazione dell'osso, su cui svolgono anche un'azione trofica diretta. Una loro carenza, invece, si traduce automaticamente in una maggiore attività degli osteoclasti e in un conseguente

## Indirizzo per la corrispondenza

MARIA CONCETTA RUFFO  
maryconcetta@libero.it

ANNALISA GIANDALIA  
agiandalia@yahoo.it

GIUSEPPINA T. RUSSO  
giuseppina.russo@unime.it

umentato riassorbimento osseo. Infatti la principale causa di osteoporosi primaria nelle donne è rappresentata dalla repentina diminuzione degli estrogeni nel periodo peri-menopausale, mentre negli uomini la diminuzione degli androgeni non sembra essere così rilevante, anche perché tale diminuzione avviene in maniera più lenta e graduale <sup>2</sup>.

Le principali conseguenze dell'osteoporosi sono rappresentate dalle fratture ossee, specialmente a livello dell'anca e della colonna vertebrale, che si associano a complicanze quali dolore cronico, disabilità e aumento della mortalità.

Anche la prevalenza del DMT2 è in continuo aumento in tutto il mondo e questo aumento colpisce soprattutto la popolazione anziana come conseguenza diretta dell'aumento della vita media <sup>3</sup>.

Per tale motivo il numero dei pazienti affetti sia da DMT2 che da osteoporosi è destinato ad aumentare ulteriormente, ponendo i pazienti anziani in un circolo vizioso di disabilità a causa sia della maggiore incidenza di fratture che delle complicanze micro- e macrovascolari legate al DMT2.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici che legano il DMT2 all'osteoporosi non siano stati completamente chiariti, diversi studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento del rischio di fratture tra i pazienti con diabete <sup>4</sup>, specialmente tra le donne <sup>5</sup>. Complessivamente, il rischio di frattura è quasi due volte maggiore nei soggetti affetti da DMT2 rispetto a quelli non affetti, sia negli uomini che nelle donne, anche se la maggior parte degli studi sono stati condotti su donne in post-menopausa perché considerate a più alto rischio di osteoporosi <sup>6</sup>.

I meccanismi alla base dell'aumentato rischio di frattura nel DMT2 sono diversi e sono rappresentati dalla neuropatia periferica, dalla visione ridotta (secondaria a retinopatia periferica e cataratta), dall'ipoglicemia, dalla riduzione delle prestazioni muscolari, dal piede diabetico, dall'ipotensione ortostatica, dalla poliuria e dalla nicturia (responsabili di cadute soprattutto di notte), dalla riduzione dei riflessi, dall'ictus e dal deterioramento cognitivo, e ognuna di esse può giocare un ruolo importante <sup>8,9</sup>. Inoltre, il diabete si associa a una riduzione della proliferazione cellulare e del contenuto di collagene nel callo osseo <sup>9</sup>.

Nel DMT2 è presente però un paradosso che ha contribuito, sino a oggi, a trascurare il rischio di osteoporosi nei pazienti che ne sono affetti. Infatti, nonostante il rischio di frattura sia aumentato <sup>4</sup>, i pazienti affetti da DMT2 hanno spesso una densità minerale ossea normale o elevata, probabilmente associata all'obesità e all'iperinsulinemia, e un alterato livello di estrogeni e/o adipochine. L'aumentato rischio di frattura in questi pazienti potrebbe quindi essere correlato a un'alterazione della "qualità ossea", non evidenziata dalla misurazione della densità minerale ossea, che viene effettuata a oggi attraverso l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (*Dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), il gold standard per la diagnosi di osteoporosi <sup>10</sup>.

Il diabete potrebbe alterare e ridurre la qualità dell'osso attraverso diversi meccanismi <sup>11</sup>: la glicosuria potrebbe provocare

ipercalciuria e perdita di massa ossea; l'accumulo dei prodotti finali della glicosilazione avanzata (*Advanced glycosylation end products*, AGEs) nelle fibre di collagene potrebbe alterare la struttura e la forza dell'osso; l'alterazione dei livelli di insulina e del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I), che hanno azione anabolizzante sull'osso; la funzione renale compromessa; la microangiopatia ossea con riduzione del flusso vascolare e aumento della fragilità ossea e l'infiammazione cronica con aumento di citochine, che possono accelerare il rimodellamento osseo e la perdita di densità minerale ossea.

Per quanto riguarda i meccanismi diabete-specifici, numerosi dati indicano un effetto degli AGEs sulle cellule di collagene e su quelle ossee.

È stato infatti dimostrato che gli AGEs si accumulano nelle cellule ossee umane inibendo l'espressione fenotipica degli osteoblasti e la loro differenziazione e mineralizzazione, inibendo inoltre la sintesi del collagene di tipo 1, e favorendo la formazione di ponti deboli tra le fibre di collagene con conseguente riduzione della resistenza ossea e aumento del riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti <sup>12,13</sup>. Queste osservazioni sono confermate dalla presenza di recettori degli AGEs (RAGEs) su cellule ossee <sup>14</sup>.

Le complesse interazioni tra metabolismo osseo e tessuto adiposo sono emerse da recenti evidenze sul ruolo dell'osteocalcina e dell'adiponectina. Infatti, i livelli sierici di osteocalcina, una proteina secreta dagli osteoblasti, correlano negativamente con i livelli di glicemia, massa grassa e aterosclerosi nei pazienti con DMT2 <sup>9</sup>. Inoltre, sembra che osteocalcina regoli l'espressione genica delle cellule pancreatiche e degli adipociti, intervenendo così sul metabolismo glucidico e lipidico, riducendo lo sviluppo della malattia metabolica, l'obesità e l'iperglicemia <sup>15</sup>. Dall'altro lato, l'adiponectina, un ormone derivato dal tessuto adiposo, ha dimostrato di indurre la proliferazione, la differenziazione e la mineralizzazione degli osteoblasti.

Anche livelli alterati di IGF-1 sono stati associati ad anomalie delle ossa: l'IGF-1 è sintetizzato da osteoblasti ed è un regolatore del metabolismo delle cellule ossee. Diverse evidenze hanno mostrato ridotti livelli di IGF-1 quando i livelli di glucosio e l'età sono elevati, il che suggerisce una resistenza osteoblastica agli effetti dell'IGF-1 <sup>16</sup>. Inoltre, è stata dimostrata una relazione inversa tra i livelli di IGF-1 e fratture vertebrali in donne in post menopausa con DMT2, suggerendo un ruolo protettivo di IGF-1 correlato ai suoi effetti sulla qualità ossea <sup>17</sup>.

Anche l'infiammazione cronica potrebbe essere un link tra anomalie delle ossa e rischio di fratture nel diabete <sup>18</sup>. In particolare, l'infiammazione indotta dall'obesità inibisce la sintesi e la secrezione di adiponectina dal tessuto adiposo che può a sua volta avere, come abbiamo appena visto, importanti conseguenze sul metabolismo osseo.

Tra i meccanismi che collegano il metabolismo osseo al diabete tipo 2, il deficit di vitamina D svolge un ruolo di fondamentale importanza. Numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono infatti un'associazione tra carenza di vitamina D e DMT2, vero-

similmente legata sia a meccanismi diretti (mediati dal recettore della vitamina D a livello delle cellule pancreatiche) che indiretti (legati alla riduzione dei livelli di calcio e/o dagli effetti sulle cellule del sistema immunitario). In particolare è stata evidenziata una correlazione inversa tra i livelli circolanti di vitamina D e prevalenza del DMT2 in una recente meta-analisi dei principali studi osservazionali <sup>19</sup>.

Numerosi studi su modelli cellulari e animali suggeriscono, inoltre, un ruolo protettivo della vitamina D sulla beta cellula con effetti antagonisti su molti dei meccanismi patogenetici alla base dell'insorgenza del DMT2.

A livello cellulare il metabolita attivo della vitamina D si lega al suo recettore, presente nella beta cellula, andando a stimolare positivamente l'espressione del recettore insulinico e promuovendo il trasporto di glucosio insulino-mediato. Inoltre, sempre a livello beta cellulare, la vitamina D promuove l'espressione di geni coinvolti nella crescita cellulare, nell'organizzazione del citoscheletro e nella secrezione insulinica <sup>20</sup>.

Oltre agli effetti diretti sulla beta cellula, la vitamina D potrebbe ridurre, inoltre, lo stato infiammatorio cronico tipico dei pazienti obesi con DMT2 attraverso la riduzione delle citochine infiammatorie da parte dei macrofagi attivati limitando i danni dell'infiammazione sulla beta cellula e sulla insulino-sensibilità <sup>21</sup>.

Tutte queste evidenze sperimentali supportano il ruolo patogenetico dell'insulino-resistenza, dell'infiammazione cronica e di fattori specifici legati alla durata del diabete, come la formazione degli AGEs, sulle alterazioni della struttura ossea, che sono alla base del maggior rischio di frattura nei pazienti con DMT2. Più controverso è il ruolo del controllo glicemico sulle misure di massa ossea, come la densità minerale ossea <sup>6</sup>.

## La densità e la massa ossee nel DMT2

I primi dati che valutano l'osteoporosi nel DMT2 hanno mostrato elevati valori di densità minerale ossea rispetto ai controlli non diabetici <sup>9</sup>.

Tuttavia, una successiva meta-analisi ha dimostrato che i pazienti con DMT2 hanno un rischio maggiore di fratture, nonostante la maggiore densità minerale ossea, mettendo in evidenza le differenze tra densità minerale ossea e rischio di fratture e suggerendo che la misurazione della densità minerale ossea non è in grado di riflettere la fragilità ossea di questi pazienti <sup>22</sup>. La densità e la massa ossee sono state valutate da Gorman et al. <sup>23</sup> attraverso un'attenta analisi degli studi clinici esistenti in letteratura condotti in anziani con e senza DMT2. Alcuni di questi studi non si sono limitati a usare la DXA, ma hanno usato le tecniche più recenti, come la tomografia quantitativa computerizzata (QCT), la tomografia periferica quantitativa computerizzata (pQCT), e l'ecografia quantitativa (QUS), che permettono di distinguere i compartimenti delle ossa (corticale e trabecolare), valutare la qualità (microarchitettura e la geometria), e stimare la resistenza ossea. I risultati ottenuti con l'uso della DXA sono

risultati in linea con gli studi precedenti, mostrando una densità minerale ossea uguale o superiore tra gli adulti più anziani con diabete rispetto ai controlli; al contrario, gli studi che hanno utilizzato la QCT e la pQCT hanno suggerito la presenza di profondi cambiamenti nella geometria ossea nei soggetti diabetici, spiegando il potenziale aumento del rischio di fratture osservata in questi pazienti. Inoltre, l'ecografia falangea quantitativa (QUS) è stata utilizzata sempre più per la sua facilità d'uso e perché può essere più utile della DXA nel rilevare i deficit ossei, anche in soggetti diabetici. Recentemente, l'uso del punteggio ottenuto con la DXA sull'osso trabecolare è stato proposto come un nuovo approccio complementare per migliorare la previsione del rischio di frattura nel DMT2 <sup>24</sup>.

Tutte queste evidenze suggeriscono che la DXA da sola non è in grado di predire il rischio di fratture nei pazienti anziani con diabete poiché la salute delle loro ossa può dipendere anche da molti fattori, tra cui l'indice di massa corporea (BMI). A questo proposito, Shan et al. <sup>25</sup> hanno osservato che i pazienti DMT2 con una maggiore densità minerale ossea avevano un maggiore BMI, il che suggerisce che le misure relative alla densità minerale ossea possono essere sovrastimate nei soggetti obesi.

Poiché la misurazione della densità minerale ossea non è in grado di predire il rischio di fratture tra le persone con DMT2, è necessario disporre di strumenti validi per determinare, nella pratica clinica, non solo il rischio di frattura, ma anche il momento più opportuno per iniziare una corretta terapia.

A tal proposito è stato sviluppato un algoritmo per la determinazione del rischio di fratture, denominato FRAX, da utilizzare nella prevenzione primaria <sup>26</sup>. Si tratta di uno strumento che consente di valutare il rischio individuale di frattura dell'anca a dieci anni e fornisce importanti informazioni cliniche per stabilire la necessità di interventi terapeutici. Gli elementi che contribuiscono al calcolo della probabilità di frattura comprendono: la densità minerale ossea del collo femorale, le fratture precedenti, la storia familiare di fratture, l'età, il sesso, il valore di BMI, l'abitudine al fumo e all'alcol, l'utilizzo di glucocorticoidi e la presenza di artrite reumatoide. L'algoritmo FRAX è applicabile alle donne in post menopausa e agli uomini di età > 40 anni, purché non in terapia anti-osteoporotica <sup>27 28</sup>.

Lo screening basato sull'algoritmo FRAX delinea quindi il passaggio a una strategia d'intervento basata sulla probabilità di frattura, piuttosto che sulla semplice diagnosi di osteoporosi. Questa situazione rappresenta un cambio nel paradigma diagnostico, non più basato esclusivamente sul valore della densità minerale, ma comprensivo di più elementi che contribuiscono alla fragilità ossea.

Dunque, nonostante la maggiore densità minerale ossea riscontrata nei soggetti affetti da DMT2, il rischio di fratture rimane alto in questa tipologia di pazienti. Questa conoscenza ha portato alcuni autori a introdurre il termine di "osteodistrofia diabetica" <sup>29</sup> e a cercare altri metodi per valutare la qualità ossea nei pazienti con DMT2.



## Conclusioni

L'invecchiamento si associa a un aumento della prevalenza sia di DMT2 che di osteoporosi, e queste patologie croniche si ritrovano spesso associate nei pazienti anziani, specialmente nelle donne. Sebbene l'osteoporosi e il DMT2 non sembrino correlati da un punto di vista fisiopatologico, un certo numero di studi epidemiologici ha dimostrato un aumento del rischio di frattura nei pazienti con DMT2, secondario a una combinazione di più fattori che compromettono la qualità dell'osso. Nonostante il maggiore rischio di frattura documentato, le misure densitometriche mostrano però valori più elevati in questi pazienti. Questa discrepanza apparente tra maggior rischio di frattura e maggiore densità ossea è spiegata dalla minore qualità ossea evidenziata dalle tecniche moderne in grado di valutare la struttura e la forza dell'osso e dalla capacità di stimare in maniera più esatta della DXA il rischio di osteoporosi nei pazienti affetti da DMT2.

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare le possibili influenze del diabete sul metabolismo osseo, tra cui la glicosuria, gli AGEs, i bassi livelli di IGF-1 o le alterazioni dei livelli di insulina plasmatica, la funzione renale compromessa e l'infiammazione cronica e recentemente si sono accesi i riflettori sul potenziale ruolo di alcuni farmaci ipoglicemizzanti.

Sono necessari però ulteriori studi per comprendere i meccanismi fisiopatologici che correlano il DMT2 all'osteoporosi, per valutare quale sia l'impatto delle diverse variabili legate al DMT2, inclusa la terapia, sul metabolismo osseo e quale sia il metodo migliore per predire il rischio di frattura in questi pazienti. Tutto questo nell'ottica di prevenire il temibile quadro di una frattura in un paziente diabetico, anziano e fragile e tutte le sue potenziali conseguenze.

## Bibliografia

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. Arch Osteoporos 2013;8:136.
- Wells JC. *Sexual dimorphism of body composition*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:415-30.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. *Treating diabetes mellitus in older and oldest old patients*. Curr Pharm Des 2015;21:1665-71.
- Rubin MR, Patsch JM. *Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions*. Bone Res. 2016;4:16001.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. *Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3404-10.
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Fracture risk in type 2 diabetes: current perspectives and gender differences*. Int J Endocrinol 2016;2016:1615735.
- Basile G, Crucitti A, Cucinotta MD, et al. *Impact of diabetes on cognitive impairment and disability in elderly hospitalized patients with heart failure*. Geriatr Gerontol Int 2013;13:1035-42.
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin*. J Endocrinol Invest 2016;39:305-14.
- Thraikill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al. *Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;289:E735-45.
- Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al.; International Society for Clinical Densitometry. *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3651-5.
- Yamaguchi T, Sugimoto T. *Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus*. Endocr J 2011;58:613-24.
- Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, et al. *Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae*. Bone 2006;39:1073-9.
- Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. *Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss*. Biochem Biophys Res Commun 2006;340:1091-7.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. *Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:45-9.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. *Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:5266-7.
- McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. *Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development*. Acta Diabetol 2001;38:113-22.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. *Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus*. Osteoporos Int 2007;18:1675-81.
- Morabito N, Russo GT, Gaudio A, et al. *The 'lively' cytokines network in beta-Thalassemia Major-related osteoporosis*. Bone 2007;40:1588-94.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2017-29.
- Wolden-Kirk H Overbergh L, Christesen HT, et al. *Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function*. Mol Cell Endocrinol 2011;347:106-20.
- Wolden-Kirk H Overbergh L, Gysemans C. *Unraveling the effects of 1,25(OH)(2)D(3) on global gene expression in pancreatic islet*. J Steroid Biochem Mol Biol 2012;136:68-79.

- <sup>22</sup> Vestergaard P. *Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a metaanalysis*. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
- <sup>23</sup> Gorman E, Chudyk AM, Madden KM, et al. *Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. *Physiother Can* 2011;63:8-20.
- <sup>24</sup> Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. *Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus*. *Osteoporos Int* 2014;25:1969-73.
- <sup>25</sup> Shan PF, Wu XP, Zhang H, , et al. *Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China*. *J Bone Miner Metab* 2009;27:190-7.
- <sup>26</sup> Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. Organized by the World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, UK and the World Health Organization, 2012.
- <sup>27</sup> Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. *FRAX and its applications to clinical practice*. *Bone* 2009;44:734-43.
- <sup>28</sup> Kanis JA, Oden A, Johnell O, 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.
- <sup>29</sup> Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, et al.; Scientific Committee of the First International Symposium on Diabetes and Bone. *Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition*. *Osteoporos Int* 2016;27:1931-51.

# La Costruzione della Rete di Cura intorno al Paziente Diabetico e le nuove forme organizzative della Medicina Generale

## Riassunto

L'emergenza epidemiologica del diabete che investe anche il nostro sistema necessita di un sempre migliore coordinamento delle azioni, dei percorsi e delle competenze esistenti intorno al diabete, ed esige sempre più una razionalizzazione degli interventi, privilegiando qualità ed etica, garantendo il miglior rapporto possibile tra efficacia e sicurezza, tra efficienza e appropriatezza. I riferimenti culturali sono indispensabili ma non esauriscono le necessità. Sono richiesti integrazione e coordinamento tra i vari livelli assistenziali per poter organizzare percorsi efficaci ed efficienti. In altri termini, è necessaria la condivisione.

Con questo articolo cercherò di mettere insieme le varie parti di un puzzle indispensabile per ricomporre il quadro per la gestione integrata (rete di cura) di un paziente portatore della patologia diabete mellito tipo 2 (DMT2), alla luce anche della nuova organizzazione della Medicina Generale.

Per la costruzione di una rete efficiente ed efficace è indispensabile individuare i nodi (medici di medicina generale, MMG, specialisti diabetologi, servizi diabetologici, infermieri del Centro Diabetologico (CD), e del Territorio, Distretto Sanitario, pazienti), ma anche connetterli in maniera efficace e condivisa, considerando gli aspetti culturali, tecnici, formativi e organizzativi, in particolare costruire strumenti di comunicazione adeguati ai tempi, definire i PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali) condivisi tra i professionisti e amministratori, definire i percorsi formativi integrati e organizzare l'audit con i relativi indicatori, tutto questo considerando che la Medicina Generale si trova in una fase di trasformazione (Aggregazioni Funzionali Territoriali/Unità Complesse di Cure Primarie, AFT/UCCP), dove ancora la parola definitiva è ancora da scrivere.

## Introduzione

Se è vero che il 50% (Annali dell'Associazione Medici Diabetologi, AMD, 2012) dei pazienti con DMT2 non raggiungono il target, in termini di valori di emoglobina glicosilata < 7%, con le dovute variabili individuali, non è solo un problema di appropriatezza, ma soprattutto un problema gestionale-organizzativo. Alcuni studi, tra cui lo studio CODE-2 (*Cost of Diabetes in Europe-Type II*), hanno stimato i costi associati alla malattia, che risultano incrementali per numero di complicanze, sino a raggiungere un massimo nei soggetti con complicanze micro- e macrovascolari. Al contrario, i grandi studi di intervento sia sul diabe-

Piero Grilli

*Medico di Medicina Generale  
Presidente sezione SIMG di Perugia*

---

## Parole chiave

Rete Assistenziale

PDTA

(Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale)

CCM

(Chronic Care Model)

Audit

AFT/UCCP

(Aggregazioni Funzionali Territoriali/  
Unità Complesse di Cure Primarie)

---

## Indirizzo per la corrispondenza

PIERO GRILLI  
grilli.piero@simg.it

te mellito tipo 1 (DMT1) (*Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT), sia sul DMT2 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS) hanno dimostrato che il mantenimento di un adeguato compenso metabolico, grazie a schemi intensivi di trattamento, è in grado di ridurre l'incidenza delle complicanze. Una strategia di intervento, oramai ineludibile, è quella della Gestione Integrata del paziente diabetico.

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del MMG e del team diabetologico, coordinato da un medico diabetologo, comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti della salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica (*Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B*)<sup>1</sup>.

Il trattamento ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico a livello nazionale e locale con l'utilizzo nella clinica di un team coordinato di professionisti dedicati che lavorino in un ambiente il cui obiettivo principale sia una cura di alta qualità che pone al centro il paziente. In questa prospettiva nel dicembre 2012 è stato varato dal Ministero della Salute il Piano sulla malattia diabetica<sup>2</sup>, preparato dalla Commissione Nazionale Diabete, nell'ambito della Direzione generale per la programmazione sanitaria del Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Sistema Sanitario Nazionale<sup>1</sup>.

Quel documento è stato recepito da ogni Regione con l'adozione di un PDTA.

La sensazione è che la Gestione Integrata, elemento cardine dei documenti sopra citati, per quanto se ne parli e scriva rimanga un oggetto sconosciuto e scarsamente praticato dai più.

In questo articolo vorrei puntualizzare alcuni passaggi chiave che rendano più facilmente praticabile un approccio integrato a una patologia cronica, come il DMT2, che da sempre viene presa a modello della gestione delle cronicità in generale.

## La rete di cura intorno al paziente con DMT2

La costruzione di una rete intorno al paziente con diabete mellito è l'elemento essenziale su cui poggiare tutto il sistema di cura integrata, gli elementi essenziali di una rete sono:

- i nodi;
- le connessioni;
- l'organizzazione;

### Chi sono i nodi della rete?

- I MMG.
- I medici diabetologi.
- Il Servizio Diabetologico (con le professionalità necessarie: infermieri, podologi, dietisti, professionisti della salute mentale, ecc.).

- Gli infermieri del territorio.
- Il Distretto Sanitario.
- Le persone affette da diabete mellito.

## I MMG

Il MMG è e deve essere, al di fuori di ogni retorica, la figura cardine della gestione integrata dei pazienti cronici, anche di quelli a maggiore grado di complessità, malgrado questi, per le loro caratteristiche, necessitano di follow-up specialistici più frequenti.

La funzione del MMG nel disegno di gestione integrata dei pazienti cronici non va vista soltanto per il suo contributo clinico-assistenziale, ma anche per il "rapporto di fiducia" con il paziente, che sta alla base del "patto di cura" che rappresenta lo strumento-cardine per la "co-costruzione" del percorso assistenziale e per la responsabilizzazione e l'empowerment del paziente. Inoltre, egli è l'operatore che ha maggiore conoscenza del paziente, delle sue caratteristiche personali e socio-familiari. I compiti del MMG:

- identificazione della popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i propri assistiti;
- diagnosi precoce di malattia diabetica tra i propri assistiti;
- identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale;
- presa in carico, in collaborazione con le Strutture Diabetologiche (SD) per l'assistenza alle persone con diabete mellito, dei pazienti e condivisione del Piano di Cura personalizzato, monitorando eventuali difficoltà di gestione del paziente e dei familiari;
- valutazione periodica dei propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze;
- effettuazione, in collaborazione con la SD per l'assistenza alle persone con diabete mellito, di interventi di educazione sanitaria e counseling delle persone con diabete rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia;
- monitoraggio dei comportamenti alimentari anche a domicilio;
- favorire una raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea interagente con quelle delle Strutture per l'assistenza alle persone con diabete mellito di riferimento, mediante cartelle cliniche in formato elettronico;
- reingegnerizzazione dell'organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale)<sup>3</sup>.

## Gli infermieri del territorio

Nella nuova riorganizzazione delle cure primarie va ricordato il ruolo dell'infermiere territoriale nella gestione proattiva anche dei pazienti diabetici in carico ai MMG, prevedendo una attri-

buzione di coordinamento degli interventi proattivi sui singoli pazienti con cronicità.

L'infermiere territoriale si assume la responsabilità della pianificazione e del coordinamento dell'assistenza a una popolazione di malati cronici (*care manager*) intervenendo poi anche sui singoli pazienti (*case manager*).

Il *case management* è una tipologia di gestione del percorso assistenziale che consiste nella presa in carico del paziente da parte di una figura professionale (*case manager*) che abbia il compito di supervisionare e coordinare l'intero iter terapeutico-assistenziale. L'esigenza di identificare un *case manager* è, in generale, direttamente proporzionale alla complessità del percorso da gestire (scarsa compliance, presenza di complicanze, molte figure professionali coinvolte, ecc.). Il *case manager* ha il controllo della fase operativa dell'assistenza, è il garante del piano assistenziale individualizzato e rappresenta il primo riferimento organizzativo per l'assistito, la sua famiglia e per tutti gli operatori coinvolti nel piano di cura individuale. Solitamente il ruolo di *case manager* viene svolto da una figura che, pur non dovendo necessariamente possedere competenze specialistiche, è in grado di interagire con specialisti diversi. Nella realtà del sistema sanitario italiano, questo compito potrebbe essere convenientemente affidato a personale infermieristico, opportunamente addestrato, appartenente al Distretto Sanitario di riferimento.

I compiti del *case manager* sono (Tab. I):

- gestire l'insorgere di "eventi" per un gruppo di pazienti;
- favorire la collaborazione e il coordinamento sul singolo caso;
- svolgere una funzione di richiamo attivo dei pazienti;
- coordinare i diversi interventi tra i diversi attori del piano di cura individuale;
- monitorare attivamente lo stato di salute del paziente al fine di un intervento tempestivo;

**Tabella I.** Check list azioni *case manager* (visita).

1.	Valutare autocontrollo domiciliare, pressione arteriosa e glicemia (eventuale verifica correttezza modalità misurazione e uso apparecchiature)
2.	Misurare: peso, altezza, BMI, circonferenza addominale, pressione arteriosa
3.	Controllare i piedi: ispezione, palpazione polsi, sensibilità (monofilamento)
4.	Valutare esami di laboratorio e visite
5.	Valutare adesione alla terapia farmacologica
6.	Valutare adesione ai consigli alimentazione e attività fisica
7.	Fornire stampati con istruzioni alimentazione, attività fisica, ipoglicemia, esame piede
8.	Prescrivere accertamenti secondo PDT
9.	Programmare visita di controllo successiva e/o invio al medico curante

- monitorare e verificare in maniera sistematica i risultati ottenuti al fine di apportare eventuali correzioni sul piano di cura individuale<sup>3</sup>.

## I medici diabetologi (dei Servizi Diabetologici)

Hanno il compito di:

- inquadrare le persone con diabete neodiagnosticato con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con gli MMG;
- presa in carico, in collaborazione con gli MMG, delle persone con diabete;
- gestione clinica diretta, in collaborazione con gli MMG e gli altri specialisti, delle persone con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina; diabete in gravidanza e diabete gestazionale;
- impostare la terapia nutrizionale;
- effettuare, in collaborazione con gli MMG, gli interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone a rischio e delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia;
- valutare periodicamente, secondo il Piano di Cura adottato, i pazienti diabetici tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico, alla prevenzione e alla diagnosi precoce delle complicanze;
- raccogliere i dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con gli MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche in formato elettronico;
- promuovere attività di aggiornamento rivolte agli MMG in campo diabetologico.

## II Distretto Sanitario

Il distretto può avere nella gestione delle malattie croniche un ruolo molto importante, sia come elemento facilitatore dei processi di integrazione multidisciplinare che in queste patologie sono predominanti, sia come utile

supporto all'orientamento ai servizi storicamente divisi, nel nostro paese, tra quelli ad accesso diretto (MMG/PS) e quelli a intermediazione (specialistica). L'organizzazione distrettuale non è uniforme, ma risente in maniera, pesantissima, della modifica del titolo V della Costituzione, subendo, a seconda di quanto accade nelle singole Regioni, una diversa strutturazione causata da una notevole differenza normativa.

Se il nodo fondamentale è mettere in pratica una comunicazione efficace e un coordinamento tra MMG e specialisti diabetologi, occorrerà riferirsi a delle figure terze, appartenenti ad esempio a Direzioni Sanitarie di ASL o di Distretto, che svolgano una funzione di supervisione a livello meso.



Il supervisore dovrebbe:

- favorire l'incontro e gli accordi tra rappresentanti di MMG e diabetologi;
- monitorare l'andamento della casistica di una zona;
- individuare gli interventi strutturali da mettere in atto sul sistema.

Le attività del supervisore per favorire il coordinamento potrebbero essere quelle di:

- facilitare l'adattamento locale e la diffusione dei protocolli diagnostico-terapeutici per la gestione del diabete;
- favorire processi di audit clinico.

Nell'attuale organizzazione delle aziende sanitarie, il luogo ottimale per la realizzazione di un sistema integrato di assistenza sembra essere il Distretto Sanitario. L'ambito territoriale del Distretto consentirebbe non solo di ospitare le funzioni di case management e di supervisione del programma locale ma, soprattutto, di gestire direttamente i servizi di assistenza primaria (di medicina generale, farmaceutica, specialistica ambulatoriale extraospedaliera, residenziale, domiciliare) garantendo la necessaria continuità assistenziale <sup>4</sup>.

## Le persone affette da diabete mellito

### Il ruolo del paziente

Vi è un altro aspetto del nostro attuale modello assistenziale su cui occorrerebbe, tuttavia, riflettere ed è legato al ruolo del paziente nel percorso di cura.

La pratica medica moderna è strutturata secondo una gerarchia che vede il medico al vertice della scala, al di sopra degli altri professionisti della salute, con il paziente al livello più basso: l'atteggiamento che ci si attende dal paziente nel nostro modello assistenziale, una volta segnalato al proprio medico lo stato di malessere, è quello di "affidarsi" a lui e di seguire attentamente le sue indicazioni. Queste forme di passività sono proprie della cura di malati acuti, come i traumatizzati, la cui partecipazione al processo di cura è necessariamente limitata, ma nell'assistenza alle persone con diabete può indurre una sorta di elusione delle proprie responsabilità, e può causare il fallimento di programmi di prevenzione e di promozione della salute.

È pertanto opportuno introdurre nuove forme di responsabilizzazione e di coinvolgimento attivo nel processo di cura perché l'assistito e i suoi familiari possano acquisire gli strumenti per autogestirsi e collaborare in forma proattiva con il proprio medico (*patient empowerment*). La necessità di recuperare spazi di integrazione e coordinamento nella gestione delle cure e di introdurre sistemi di partecipazione attiva del paziente al processo di cura, preservando al tempo stesso la specializzazione delle risorse professionali e la sostenibilità economica, ha visto nascere nuovi modelli assistenziali che, con un termine molto generale, possiamo definire di gestione integrata <sup>7</sup>.

La finalità del "patient empowerment" è quella di fornire al paziente gli "strumenti" per poter assumere un ruolo più attivo nella gestione del proprio stato di salute. Un paziente "empowered" è "una persona che comprende e sceglie, controlla l'ambiente con cui interagisce e si rapporta produttivamente con tutti gli altri soggetti, pianifica per il futuro, è il proprio case manager, è un *self caregiver*, un manager dei propri stili di vita, protagonista attivo della propria vita e del proprio benessere che interagisce in forma proattiva".

La persona con diabete è l'elemento centrale di un sistema di gestione integrata e ha la responsabilità di una gestione consapevole della propria malattia. Nel caso del diabete più del 95% delle cure necessarie per il controllo della patologia è gestito direttamente dal paziente; ne consegue che i pazienti devono essere messi in condizione di prendere decisioni informate su come vivranno con la loro malattia.

Si rende necessaria, quindi, la programmazione di attività educativo-formative dirette ai pazienti, sotto forma di iniziative periodiche di educazione, e di un'assistenza *ad personam* da parte delle diverse figure assistenziali. Gli argomenti di maggiore importanza per i pazienti (e anche per i familiari) saranno la gestione dei supporti tecnologici domestici (glucometri, penne-siringhe, ecc.), suggerimenti alimentari, elementi di cultura generale sulla malattia diabetica e sulle complicanze. L'educazione terapeutica è, dunque, uno strumento essenziale del processo di cura da somministrare fin dall'inizio con verifiche periodiche sulla conoscenza, sulle modifiche comportamentali e sul raggiungimento degli obiettivi terapeutici <sup>3</sup>.

### Ruolo delle associazioni di pazienti

Le associazioni delle persone con diabete contribuiscono alla diffusione delle corrette informazioni sugli stili di vita, l'autocontrollo e l'autogestione della patologia;

- rappresentano un'ulteriore fonte informativa per il paziente diabetico;
- contribuiscono a informare i pazienti sul nuovo percorso assistenziale;
- collaborano con i servizi a individuare in modo più appropriato i bisogni dei pazienti diabetici;
- contribuiscono a fornire informazioni corrette su esenzioni e fornitura presidi.

Consapevoli del valore strategico di una alleanza tra la medicina generale e le associazioni delle persone con diabete, in regione Umbria, si è avviata da alcuni anni un confronto e collaborazione tra la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie della Regione Umbria (SIMG) e le Associazioni delle Persone con Diabete della Regione Umbria che ha portato alla stipula di un protocollo di intesa, che di seguito riporto, con la definizione di specifici e reciproci impegni.

La SIMG e il Coordinamento delle Associazioni delle Persone con Diabete della Regione Umbria decidono di stipulare e sottoscri-

vere un protocollo di intesa per attivare, tra di loro, una permanente e organica collaborazione.

In questo senso le parti convengono quanto segue:

la SIMG, nel ruolo definito dalla normativa nazionale e regionale di riferimento, si impegna a:

1. dare massimo rilievo in tutte le sedi regionali del presente protocollo;
2. promuovere iniziative di prevenzione e gestione del diabete diffuse nel territorio regionale grazie al supporto dei propri iscritti in collaborazione con le associazioni aderenti al Coordinamento;
3. promuovere il contatto tra i propri assistiti con le associazioni di volontariato aderenti al Coordinamento presenti nei territori così da rinforzare l'adesione e la socializzazione, per promuovere un'educazione diffusa così da insegnare a pazienti e *caregivers* a "prenderci cura" di sé;
4. condividere e sostenere campagne promozionali e di sensibilizzazione promosse dal coordinamento e dalle associazioni aderenti soprattutto verso le fasce deboli più esposte al rischio di contrarre la patologia diabetica (fra cui anziani, disabili e immigrati), ricercando un rapporto privilegiato con la rete dell'associazionismo territoriale rappresentato anche dai Cesvol (che raggruppa associazioni di migranti, anziani, disabili e l'associazionismo sanitario) e con le istituzioni educative e scolastiche del territorio;
5. promuovere presso i propri iscritti MMG l'adozione di strumentazioni atte a eseguire nei loro studi esami diagnostici, specie quelli correlati con la prevenzione e il controllo della evoluzione delle patologie croniche come il diabete così da completare in prima persona i percorsi diagnostici e di controllo dei cittadini, evitando loro le code e le lunghe liste di attesa.
6. Sensibilizzare nei propri iscritti l'organizzazione del loro lavoro proprio della "Medicina on demand" e della "Medicina di prossimità" ma al contempo adottare l'atteggiamento "proattivo" della "Medicina di iniziativa", richiamando periodicamente a visita i propri pazienti, prima per la prevenzione e poi per la cura delle patologie croniche per prevenire la comparsa o ritardare l'evoluzione delle patologie croniche come il diabete.

Il Coordinamento attraverso le proprie associazioni disseminate nel territorio si impegna a:

1. garantire una piena visibilità del presente protocollo in tutte le sedi istituzionali
2. garantire la presenza, concordata con i singoli MMG presenti nei vari territori, di soci qualificati per attività di informazione ed educazione;
3. collaborare con i MMG per iniziative di promozione e sensibilizzazione;
4. avvalersi degli aderenti SIMG per iniziative congressuali e di formazione organizzate a livello territoriale e regionale.

## Quali sono le connessioni?

- Comunicazione.
- Informatizzazione.
- PDTA.
- formazione (formazione integrata, MMG con particolare interesse).

### **Comunicazione, Informatizzazione**

Per favorire un'efficace comunicazione tra team specialistico diabetologico e MMG è fondamentale promuovere al massimo ogni tipo di comunicazione tra gli operatori coinvolti, inclusi contatti telefonici, mail e riunioni periodiche. Deve altresì essere potenziata la diffusione di altri strumenti oggi disponibili, come sistemi di *electronic health record*, sistemi di comunicazione audiovisiva (sincroni e asincroni) quale ad esempio il teleconsulto. Il teleconsulto è una innovativa modalità di interazione e comunicazione tra i MMG e il team specialistico diabetologico che consente l'analisi del "caso" attraverso la consultazione via Internet della sua cartella clinica. L'analisi può avvenire on-line oppure in modalità off-line e potrebbe in molti casi sostituire la visita del paziente presso le Strutture Specialistiche, in particolare per pazienti difficili e/o con riduzione del livello di autonomia. Il teleconsulto può favorire una reale gestione integrata delle persone con diabete attraverso la concreta condivisione degli obiettivi di cura, migliorando l'appropriatezza di accesso presso la Struttura Specialistica e favorendo la risoluzione di alcune criticità nella gestione delle persone con diabete. È fondamentale definire un Sistema Informativo all'interno del quale tutti gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma (la gestione clinica, le funzioni attive di follow-up, la valutazione dell'efficacia-efficienza, ecc.). Uno dei fondamenti su cui poggia un sistema di gestione integrata è la realizzazione di un sistema informativo idoneo per i processi di identificazione della popolazione target, per la valutazione di processo e di esito, per svolgere una funzione proattiva di richiamo dei pazienti all'interno del processo, per aiutare gli operatori sanitari a condividere, efficacemente e tempestivamente, le informazioni necessarie alla gestione dei pazienti. In particolare i sistemi informativi dovranno fornire un opportuno supporto alla condivisione-circolazione dei dati clinici dei pazienti per ottimizzare il percorso di cura, evitare la inutile ripetizione di esami, far capire alle persone con diabete che sono realmente inserite all'interno di un network assistenziale con un monitoraggio continuo da parte dei vari attori assistenziali utile a una maggiore attenzione nella cura e migliori risultati.

L'analisi delle informazioni e delle funzionalità necessarie al sistema informativo è una fase che precede ed è indipendente da quella della realizzazione del sistema informatico e della scelta di una specifica piattaforma tecnologica. In questa logica il Progetto IGEA ha avviato una linea di attività mirata all'identificazione dei requisiti informativi minimi necessari allo sviluppo

del sistema informativo per il programma di gestione integrata idonei per i processi di identificazione della popolazione target. Il modello organizzativo proposto deve essere sistematicamente valutato attraverso indicatori clinici: di processo, di esito intermedio e di esito finale. Questi indicatori sono dei cosiddetti “indicatori di performance” utili al monitoraggio e alla valutazione dell’attività sanitaria e costituiscono uno strumento potente attraverso il quale, ad esempio, i decisori possono cogliere le condizioni iniziali del sistema, identificare i problemi e quantificare gli obiettivi ragionevolmente perseguibili in un definito ambito temporale, verificare la corrispondenza tra i risultati ottenuti e quelli attesi, individuare i settori che necessitano di azioni correttive e misurare l’impatto delle attività realizzate.

Il programma, inoltre, deve essere valutato non solo sugli aspetti più propriamente clinici, ma anche in riferimento alle attività del progetto stesso, alle persone coinvolte e ai diversi gradi di attivazione a livello regionale, con indicatori atti a far emergere l’efficienza dell’intervento tra coloro che hanno aderito alle linee guida. È stata, quindi, definita una serie di indicatori di sistema divisi in indicatori di: attuazione, equità, qualità percepita, economici.

La proposta di un set di indicatori di riferimento, che integri quelli già definiti dalle società scientifiche e già condivisi su base nazionale, è finalizzata a:

- rendere disponibile un set di indicatori alle Regioni che attualmente non dispongono di un set proprio;
- superare le diversità tra Regione e Regione: grazie all’impiego di un unico set minimo di indicatori, infatti, i risultati conseguiti nelle diverse Regioni saranno comparabili (sempre con tutte le cautele legate alla potenziale diversità di contesto);
- permettere la valutazione dei risultati su base nazionale, in una logica di congruenza e omogeneità rispetto alle singole realtà regionali;
- integrare gli indicatori già in uso e già suggeriti in una logica di maggior efficacia ed efficienza del monitoraggio.

I requisiti informativi per la gestione integrata del diabete e la definizione degli indicatori clinici e di sistema sono oggetto di un apposito documento di indirizzo<sup>3</sup>.

### **PDTA**

I PDTA, che derivano dalle linee guida, rappresentano un metodo di lavoro sistemico e integrato, finalizzato al miglioramento della qualità dell’assistenza, in grado di produrre risultati significativi in termini di efficacia ed efficienza.

L’obiettivo principale è l’*appropriatezza*, considerato che essa è in grado di incidere anche sull’economicità, cioè sull’uso adeguato delle risorse. L’applicazione del PDTA è rappresentata da profili di cura, diversificati a seconda delle caratteristiche e delle esigenze assistenziali dei pazienti, da tradurre in piani di cura personalizzati.

I pazienti vengono assistiti in funzione della complessità della malattia e del livello di autosufficienza: ai gradi più bassi di

complessità assistenziale le figure di riferimento più appropriate per la gestione del paziente sono i professionisti non ospedalieri e viceversa.

La diversificazione delle funzioni implica *profili di cura* condivisi tra i differenti attori coinvolti (ospedale, specialistica ambulatoriale, assistenza primaria), ma personalizzati rispetto alle necessità di ogni paziente. Tale diversificazione deve però realizzarsi in una logica di unitarietà del disegno di sistema. Il presupposto è, infatti, che tutti i professionisti che contribuiscono all’assistenza a ogni specifico livello di complessità dei pazienti condividano una mentalità, una cultura e una strategia comune. Quest’ultima deve essere costruita nel rispetto delle specificità di ognuno, mettendo al centro il paziente e i suoi bisogni e articolando le risposte assistenziali più adeguate.

Il PDTA, dunque, deve diventare parte integrante di strategie politiche di comunità (regionali, di ASL/distretto, ecc.) per facilitare i processi di interazione tra tutti gli attori coinvolti nella gestione delle persone con diabete al fine di migliorare la qualità dei servizi erogati, pertanto è necessario, promuovere la realizzazione in ogni realtà locale di un PDTA in diabetologia sempre con il coinvolgimento dell’Amministrazione locale (Direzioni Sanitarie Ospedali, Distretti e ASL), prevedendo un sistema di monitoraggio con indicatori di processo ed esito.

Esempio che voglio ripresentarvi in questo articolo, perché non ha avuto la meritata attenzione e utilizzo, è il documento del 2010 condiviso tra le società scientifiche AMD-SIMG-SID, “Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete”<sup>5</sup> che aveva come obiettivi dichiarati di:

- descrivere il rationale e le motivazioni che rendono indispensabile l’alleanza strategica tra la SIMG, l’AMD e la SID per risolvere alcune criticità nell’assistenza alle persone con diabete;
- presentare le strategie, i ruoli e le responsabilità, i metodi e gli strumenti, che concordemente le Società Scientifiche intendono condividere e utilizzare per migliorare l’assistenza alle persone con diabete;
- dichiarare gli obiettivi e i risultati professionali che le Società Scientifiche intendono concordemente perseguire e raggiungere;
- dichiarare le azioni che le Società Scientifiche intendono attuare per raggiungere gli obiettivi medesimi;
- condividere e realizzare gli obiettivi descritti nel documento coinvolgendo il più ampio numero di soggetti interessati alla buona assistenza alle persone con diabete.

La presa in carico della persona con diabete è l’elemento centrale del documento e si può definire come: “l’accettazione e la capacità del MMG e/o del team specialistico multi professionale di farsi carico della assistenza alla persona con diabete in un determinato momento del processo di cura, sulla base delle proprie funzioni, conoscenze e ruolo, in coerenza con i PDTA locali e le raccomandazioni clinico-organizzative delle Società Scientifiche”.

Essa si concretizza attraverso:

- il coinvolgimento attivo della persona con diabete la definizione del programma terapeutico, degli obiettivi e delle strategie della cura;
- la programmazione del monitoraggio della malattia e dei controlli: visite ambulatoriali, esami strumentali e bioumorali, verifica dei risultati;
- la disponibilità ad attivare una comunicazione efficace con gli altri operatori sanitari della rete assistenziale (anche attraverso consultazioni telefonici, e-mail).

La presa in carico delle persone con diabete da parte di uno degli attori coinvolti presume che sia stata effettuata la stratificazione delle persone con diabete in classi crescenti di intensità di cura (“*triage*”).

Le classi di intensità di cura identificate sono 7, per ognuna delle quali si possono indicare le caratteristiche cliniche, gli interventi prevedibili, la prevalenza, l’attore dell’assistenza maggiormente coinvolto (responsabile della presa in carico), le interazioni, gli indicatori e gli standard per il monitoraggio (Tab. IIa-d).

- **Classe 1:** pazienti critici e/o fragili, con complicanza e/o una situazione clinica per cui vi è un serio e grave pericolo per la vita o l’autosufficienza (ad es. infarto acuto, coma, intervento di bypass, sepsi, amputazione; comunque ogni situazione che comporti un ricovero ospedaliero urgente).
- **Classe 2:** pazienti che presentano una complicanza acuta in atto e che necessitano di un intervento specialistico urgente, anche in regime di ricovero, ma che non sono in immediato pericolo di vita e/o di disabilità (ad es. piede in gangrena, dialisi, angioplastica, grave scompenso metabolico senza coma, recente e grave episodio di ipoglicemia con perdita di coscienza ma successivo recupero, paziente diabetico ricoverato in reparto non di terapia intensiva, ecc.).
- **Classe 3:** pazienti che richiedono un intervento specialistico o multidisciplinare non urgente, ma comunque indifferibile:
  - diabetico di nuova diagnosi per il quale è necessaria la definizione diagnostica e/o l’inquadramento terapeutico e/o un intervento di educazione terapeutica strutturata;
  - diabete in gravidanza (diabete gestazionale e gravidanza in diabetica nota);
  - paziente con complicanza acuta in atto (ad es. ulcera piede senza infezione, retinopatia proliferante (PDR), controllo metabolico molto instabile);
  - pazienti diabetici da sottoporre allo screening delle complicanze micro- e macrovascolari in base al percorso di cura individuale
- **Classe 4:** pazienti diabetici con compenso metabolico instabile; non a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare (CV); ad alto rischio di evoluzione rapida verso una qualsiasi complicanza; pazienti che hanno avuto un evento CV recente; piede diabetico senza ulcera.
- **Classe 5:** pazienti diabetici stabili, in buon compenso meta-

bolico ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) e a target per i vari fattori di rischio CV, senza complicanze evolutive in atto.

- **Classe 6:** pazienti diabetici caratterizzati dalla coesistenza di cronicità multiple e riduzione dell’autosufficienza (in molti casi allestiti in modo permanente o prevalente).
- **Classe 7:** comprende tutta la popolazione generale sulla quale sono necessari interventi generali o specifici sullo stile di vita per ridurre il rischio di comparsa di un DMT2. Comprende anche i soggetti a rischio per diabete, sui quali il MMG deve attuare interventi di screening opportunistico per la diagnosi precoce di DMT2. Le eventuali neodiagnosi rimandano alla Classe 3.

Nella Tabella IIa-d sono descritte le prevalenze secondo le classi, gli interventi, il responsabile della presa in carico, le interazioni, gli indicatori e la fonte dati.

Il PDTA che vi presento in questo articolo è frutto del lavoro dell’area metabolica della SIMG, coordinata dal dott. Gerardo Medea, non è ancora condiviso dalle società scientifiche diabetologiche, ma fa riferimento al documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete, precedentemente presentato, potrà comunque essere utile per avviare una necessaria discussione e confronto.

#### **Percorso diagnostico terapeutico del paziente con DMT2**

La gestione del paziente con DMT2 è affidata al MMG e al CD di riferimento, con responsabilità diverse in base alla fase della malattia, al grado di compenso metabolico e allo stato delle complicanze croniche.

Il MMG, dopo aver ottenuto il consenso informato, in genere in forma orale, per il PDTA, prende in carico il paziente secondo le seguenti modalità:

#### **1° fase: presa in carico da parte del MMG e del CD**

- Per le persone con diabete neo-diagnosticato:
  - se a giudizio del medico curante il paziente si trova in una condizione clinica (ad es. dubbi sulla diagnosi, sospetto diabete secondario, grave scompenso metabolico e/o scompenso metabolico acuto, complicanze gravi già in atto, necessità di terapie di esclusiva competenza specialistica, necessità di terapie complesse, complessità clinica ecc.) per la quale si giudica necessario un precoce intervento specialistico, invia il paziente in 1ª visita diabetologia non differibile (urgente se con scompenso metabolico);
  - negli altri casi (in genere per i pazienti del gruppo 5) il MMG:
    - rilascia la certificazione di esenzione per patologia (se previsto dalla Regione di residenza);
    - richiede gli esami (come da protocollo diagnostico concordato) per lo screening di base delle complicanze e la stadiazione della malattia;

**Tabella IIa.** Descrizione delle prevalenze secondo le classi, gli interventi, il responsabile della presa in carico, le interazioni, gli indicatori e la fonte dati.

Classe	Prevalenza	Intervento	Responsabile presa in carico	Interazione primaria	Indicatori	Fonte dati	Variabili da registrare
1	Dal 10 al 25% di tutti i ricoveri. La stima del 10% significa circa 1.000.000 di ricoveri/anno; in particolare sono diabetici il 25-50% dei ricoverati per sindrome coronarica acuta	Ricovero in unità di cure intensive	Reparto di degenza	Servizio di Diabetologia con team multi professionale dedicato	1. Tempi di degenza media 2. % di exitus 3. Grado di disabilità residuo 4. Destino dopo il ricovero (domicilio, RSA, riabilitazione)	SDO SDO SDO SDO	
2	Ulcere diabetiche prevalenza 0,6-0,8% di tutti diabetici (circa 20.000 persone); 25-50% di tutti i casi di SCA; ipoglicemia grave: 1 per diabetico tipo 1/anno; nel tipo 2 circa il 10% di quelle del tipo 1 (da 0,02 a 0,35 episodi/anno/paziente in terapia insulinica; 0,009 episodi/anno/paziente in terapia con sulfoniluree); diabetici ricoverati in ospedale per altre patologie (8-10% di tutti i ricoveri)	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, ricovero	Servizio di diabetologia con team multi professionale dedicato	Altri specialisti	1. Tempi di degenza media 2. % exitus 3. Grado residuo di disabilità 4. Incidenza complicanze gravi	SDO SDO SDO SDO	

- prescrive se necessario la terapia antidiabetica del caso;
  - compila il piano terapeutico per i presidi ritenuti necessari per l'automonitoraggio della glicemia e sulla base di un protocollo condiviso se necessario, se previsto dalla regione di residenza e se disponibile un'organizzazione di studio con personale esperto per il 1° addestramento del paziente all'utilizzo del glucometro e delle strisce;
  - compila la proposta di piano di cura individuale;
  - invia, quindi, il paziente al CD per la 1<sup>a</sup> presa in carico con richiesta di "1<sup>a</sup> visita diabetologia non differibile".
  - Per le persone con DMT2 noto non già seguite da un CD, il MMG:
    - compila l'assenza per patologia (in sua eventuale assenza) e se previsto dalla Regione di residenza;
    - compila il piano di cura individuale (solo per i pazienti del gruppo 5);
    - le invia al CD per la presa in carico con richiesta di "1<sup>a</sup> visita diabetologia non differibile";
    - se il paziente non avesse ancora iniziato l'automonitoraggio della glicemia, la compilazione del relativo piano di trattamento può essere demandata alla successiva visita presso il CD trattandosi, presumibilmente di casi più complessi e/o in una fase avanzata della malattia.
- Nell'uno e nell'altro caso il CD procede con:
- gli eventuali ulteriori interventi diagnostico e/o terapeutici ritenuti necessari;
  - il rilascio della certificazione ai fini dell'assenza per patologia (e di eventuali altre certificazioni), se non già effettuata;
  - la compilazione e/o la condivisione del piano di cura proposto dal MMG;
  - la compilazione del piano terapeutico per i presidi ritenuti necessari per l'automonitoraggio, se non già precedentemente prescritti, con il relativo addestramento all'utilizzo;
  - un intervento educativo strutturato, preceduto dalla valutazione delle conoscenze e dalla individuazione dei bisogni formativo-educazionali del paziente, sulla base di quanto già eventualmente effettuato dal medico curante;
  - Ove possibile il CD effettua tutte queste attività in regime di day service avvalendosi anche, se necessario, di strutture collegate.
- Alla fine di questo iniziale percorso il paziente viene inserito nel *Protocollo di follow-up* in base alle condizioni cliniche.
- 2° fase: follow-up**
- Le persone con DMT2 non complicato, o con complica-



**Tabella IIb.** Descrizione delle prevalenze secondo le classi, gli interventi, il responsabile della presa in carico, le interazioni, gli indicatori e la fonte dati.

Classe	Prevalenza	Intervento	Responsabile presa in carico	Interazione primaria	Indicatori	Fonte dati	Variabili da registrare
3	Ulcere diabetiche 0,6-0,8% di tutti diabetici; PDR: 23% nei pazienti con DMT1 (35.000 circa in Italia), 14% nei diabetici tipo 2 insulino-trattati e 3% nei diabetici tipo 2 non insulino-trattati (250-300.000 complessivamente); edema maculare rispettivamente nell'11, 15 e 4% nei gruppi su menzionati; neo-diagnosi: nel DMT1 è circa 2.000 casi/anno, nel DMT2 circa 230.000 casi/anno; diabete in gravidanza: circa il 6-7% delle gravidanze	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, ricovero	Servizio di diabetologia con team multi professionale dedicato	Altri specialisti	1. Incidenza complicanze gravi, 2. % guarigioni 3. % recidive 4. % ospedalizzazioni 5. Grado residuo di disabilità 6. Tempi di attesa 7. Numero re work	SDO SDO SDO SDO CUP/ ASL SDO	

ze stabili che abbiano raggiunto un compenso adeguato e stabile della glicemia (classe 5 documento AMD-SID-SIMG, Tab. II), e degli altri fattori di rischio CV o un soddisfacente miglioramento di questi ultimi vengono assegnati al Protocollo A.

#### Protocollo A (presa in carico prevalente da parte del MMG)

- Protocollo di follow-up presso il MMG
  - Ogni 6 mesi
    - Controllo valori pressori e dell'automitoraggiamento della glicemia.
    - Controllo degli indici antropometrici (peso, BMI, CA).
    - Prescrizione e controllo dell'Emoglobina glicata, urine, glicemia.
    - Rinforzo stili di vita.
  - Ogni 12 mesi
    - Visita medica generale (incluso esame piedi) + Tutto quanto già previsto nella visita a 6 mesi (secondo protocollo).
    - Prescrizione e controllo di: Assetto lipidico, funzione renale ed epatica, elettroliti, microalbuminuria.
    - Prescrizione degli accertamenti, per lo screening/valutazione delle complicanze (obbligatoriamente Fundus oculi ogni 2 anni, ECG annuale + altri accertamenti sulla base di specifiche necessità). Per lo screening delle complicanze CV si procede secondo protocollo.
    - Rinnovo del piano terapeutico per i presidi ritenuti

necessari per l'automonitoraggio secondo protocollo se previsto dalla regione di residenza.

Gli esami strumentali per lo screening annuale delle complicanze possono essere erogati attraverso "pacchetti" anche presso il centro diabetologico di riferimento o presso l'UCCP (in telemedicina o da parte di MMG con speciali interessi).

La visita diabetologica di controllo, permanendo la situazione di stabilità clinica, può essere richiesta o sulla base del piano di cura individuale o secondo parere del MMG, anche con intervalli superiori all'anno.

Il MMG richiede la consulenza diabetologica anche anticipata rispetto alle scadenze previste dal piano di cura individuale sulla base dei mutati bisogni diagnostico terapeutici del paziente (ad es.: 1. ripetute glicemie a digiuno >180 mg/dl); 2. emoglobina glicata > 7,5% in due determinazioni consecutive fatte salve alcune popolazioni particolari in cui gli obiettivi terapeutici per il controllo della glicemia sono meno stringenti<sup>1</sup>; 4. comparsa di segni clinici riferibili a complicanze in fase attiva; 5. procedure invasive e/o prima d'interventi di chirurgia maggiore).

Per i pazienti che necessitano del rinnovo del piano terapeutico (farmaci in monitoraggio AIFA) la visita diabetologica viene effettuata secondo le scadenze previste dallo stesso.

#### Protocollo B (presa in carico prevalente da parte del CD)

I pazienti con DMT2 con complicanze non stabilizzate o scompensati dal punto di vista glicemico o che non abbiano rag-

**Tabella IIc.** Descrizione delle prevalenze secondo le classi, gli interventi, il responsabile della presa in carico, le interazioni, gli indicatori e la fonte dati.

Classe	Prevalenza	Intervento	Responsabile presa in carico	Interazione primaria	Indicatori	Fonte dati	Variabili da registrare
4	30-50% di tutti i diabetici (1.500.000-2.500.000)	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, educazione terapeutica strutturata	Servizio di diabetologia con team multi professionale dedicato	MMG Altri specialisti	1. Incidenza complicanze 2. Numero di re work 3. % rientro negli obiettivi terapeutici 4. % ospedalizzazioni	Cartella UD	
5	30-50% di tutti i diabetici (1.500.000-2.500.000)	Monitoraggio <i>adherence e compliance</i> ai trattamenti farmacologici e non farmacologici, follow-up sistematici, farmacovigilanza	MMG con gestione Integrata con il Servizio di Diabetologia (Modello IGEA)	Altri specialisti	Vedi documento indicatori Area Metabolica SIMG	Cartella MMG e diabetologica	

giunto un soddisfacente miglioramento dei fattori di rischio CV (classi 4, 3, 2) <sup>5</sup> vengono assegnati al Protocollo B (con presa in carico prevalente dal CD alla quale accedono con modalità di urgenza (presa in carico entro 72 ore dalla richiesta del MMG) o non differibile (presa in carico entro 10 giorni max dalla richiesta del MMG).

Il protocollo B prevede la gestione dei pazienti da parte del CD, con il supporto del MMG. A seconda del grado di scompenso e del tipo e dell'entità delle complicanze croniche, il paziente diabetico viene gestito in regime ambulatoriale, di day service nei centri ospedalieri e, ove necessario, in regime di ricovero. A tale riguardo è fondamentale al fine di assicurare appropriati interventi per livelli di intensità di cura crescente, che i CD realizzino PDTA e sinergie condivise con le Unità Operative intraospedaliere (DEU, UTIC, chirurgia ecc.) e con centri di riferimento clinico per problematiche specifiche di alta complessità. L'iter del paziente complicato prevede una più approfondita valutazione diagnostica e stadiazione della complicanza in atto, attraverso indagini specifiche, e l'applicazione di appropriati protocolli terapeutici.

Una volta ottenuta una stabilizzazione delle complicanze croniche e/o del controllo glicemico e un soddisfacente miglioramento degli altri fattori di rischio CV il paziente può tornare al Protocollo A secondo un rinnovato piano di cura individuale proposto dal CD.

Esempio di presa in carico da parte del MMG di un paziente con DMT2, in buon compenso metabolico (classe 5) <sup>5</sup>.

## Progetto Diabete nell'accordo Aziendale dell'AUSL Umbria 1 e la Medicina Generale 2014/2015

### Medicina di iniziativa nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2 in compenso

#### Premessa

La letteratura e le sperimentazioni in atto stanno dimostrando che nella gestione di patologie croniche, perché i pazienti vadano incontro a una migliore qualità della vita utilizzando meglio i servizi sanitari, è essenziale realizzare:

- un'assistenza integrata tra tutti i vari attori/professionisti che intervengono a vario titolo nel percorso;
- un supporto educativo all'autocura e al follow-up.

Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso una gestione attiva delle patologie croniche.

Il diabete è una patologia cronica frequente ed è paradigmatica, in quanto un corretto stile di vita permette di migliorare, in maniera evidente, l'andamento della malattia stessa.

Un approccio di tipo attivo verso tale patologia vuole dire in particolare agire su due livelli:

- 1) relativo ai soggetti a cui è stata già fatta diagnosi di DMT2 e sono stabilizzati;
- 2) rivolto a quei soggetti a maggior rischio di sviluppare tale patologia e che se correttamente informati e supportati possono diminuire o annullare del tutto tale rischio.

**Tabella IId.** Descrizione delle prevalenze secondo le classi, gli interventi, il responsabile della presa in carico, le interazioni, gli indicatori e la fonte dati.

Classe	Prevalenza	Intervento	Responsabile presa in carico	Interazione primaria	Indicatori	Fonte dati	Variabili da registrare
6	1-2 casi per MMG	Assistenza domiciliare	MMG	Servizio di Diabetologia con team multi professionale dedicato Altri Specialisti (ADI)	1. Incidenza di ricoveri 2. Incidenza di ulcere da decubito	SDO e cartelle cliniche MMG e UD	
7	Tutti i soggetti a rischio in carico al MMG non già diabetici	Educazione sanitaria ai corretti stili di vita, screening opportunistico del DMT2	MMG	Servizio di Diabetologia con team multi professionale dedicato	Incidenza del DMT2	Registri regionali Cartella MMG	

Si concorda di avviare, a partire dal 2014, una sperimentazione di medicina di iniziativa per la gestione di pazienti affetti da DMT2 stabilizzato.

#### **Definizione di caso**

Pazienti affetti da DMT2 in controllo metabolico soddisfacente e stabile per età e situazione clinica generale senza o con complicanze iniziali e stabili nel tempo.

Gli attori della gestione condivisa del percorso sono rappresentati dalle seguenti figure:

- MMG;
- infermiere del Centro di salute (o, se presente, della medicina di gruppo dei MMG che partecipano);
- specialista diabetologo;
- medico del CdS;
- ecc.

Ogni figura avrà dei compiti ben definiti in particolare:

- il MMG: individua tra i propri assistiti i pazienti eleggibili e li segue nel percorso in quanto responsabile clinico;
- l'infermiere del CdS: accede agli ambulatori dei MMG ed effettua i rilievi dei parametri vitali individuati; fornisce informazioni corrette sugli stili di vita e sulla patologia; partecipa alla formazione integrata;
- lo specialista del Centro Diabetologico: valuta tra i propri casi in carico quelli con le caratteristiche rientranti tra quelli eleggibili e concorda con il MMG il passaggio graduale della sua gestione dal CD all'ambulatorio del MMG; nel caso di nuovi casi effettua la prima diagnosi e indica gli obiettivi, successivamente rinvia il paziente dal proprio medico per la presa in carico (qualora il paziente non presenti complicanze e il controllo glico-metabolico sia soddisfacente); fornisce consulenza al MMG nella ridefinizione degli indirizzi terapeutici, dietetici, comportamentali e nel follow-up delle complicanze;

prende in carico il paziente non stabilizzato e lo rinvia al MMG, una volta stabilizzato; partecipa alla formazione integrata;

- il medico del CdS: è il responsabile organizzativo del percorso; garantisce l'accesso del personale infermieristico nella sede della medicina di gruppo; partecipa alla programmazione delle sedute; effettua il monitoraggio, valuta le criticità e propone le azioni di miglioramento della medicina di gruppo che effettua la sperimentazione; partecipa alla formazione integrata.

La partecipazione dei MMG alla sperimentazione avverrà su base volontaria.

La sperimentazione è aperta a tutte le medicine di gruppo presenti nel territorio dell'Azienda USL Umbria 1. L'Azienda in considerazione delle risorse economiche e di personale infermieristico disponibili per il progetto, sentiti i Direttori dei Distretti, stabilirà modalità che, anche se gradualmente, permetteranno a tutti i medici di partecipare alla sperimentazione. Per tale motivo sarà data priorità a quei gruppi di medici che:

- condividano i propri archivi di pazienti;
- sia prevista la presenza di una sede principale dove tutti i medici hanno il proprio ambulatorio principale e abbia disponibilità di spazi e orari per accogliere il personale infermieristico ed effettuare le visite dei pazienti che entreranno nel percorso;
- tutti i componenti della medicina di gruppo prendano parte alla sperimentazione;
- garantisca al personale infermieristico l'accessibilità, anche limitata ai soli pazienti eleggibili, ai dati presenti negli archivi dei software gestionali dei MMG;
- sia dotata di un collaboratore di studio.

Se le richieste sono in numero superiore rispetto alla possibilità di soddisfarle la medicina di gruppo verrà individuato sulla base delle seguenti priorità:

- maggior numero di assistiti;
- criterio geografico.

Ogni “gruppo di medici” che verrà individuato dovrà nominare un referente che avrà il compito di interfaccia con il medico del CdS di riferimento e dovrà verificare che tutti i membri del “gruppo” effettuino quanto concordato.

Per questi motivi potrebbe essere utile attivare il percorso partendo da un nucleo forte di medici in medicina di gruppo, perché questa forma prevede la condivisione degli archivi.

Inoltre la gestione dei pazienti individuati dovrà avvenire in maniera condivisa tra tutti gli operatori dei servizi che intervengono attraverso l’adesione al percorso aziendale.

Quindi, nell’ambito della sperimentazione oggetto dell’Accordo Aziendale, il MMG dovrà:

- partecipare alla formazione specifica;
- individuare tra i propri assistiti quelli eleggibili (con DMT2 stabilizzato);
- chiedere il consenso ai pazienti individuati fornendo loro le informazioni sul nuovo percorso (in relazione a questo aspetto se a livello regionale saranno definite le modalità di acquisizione del consenso per il Fascicolo Sanitario Elettronico, così come previsto dall’Accordo Integrativo regionale, tale modalità potrà essere utilizzata per l’acquisizione del consenso al percorso di medicina di iniziativa. È necessario comunque che il MMG informi il proprio assistito sulle modalità previste dal nuovo approccio condiviso);
- stilare l’elenco dei propri assistiti che hanno espresso il consenso alla partecipazione;
- inviare l’elenco con le informazioni necessarie dei pazienti eleggibili al responsabile del CdS di riferimento nei tempi prestabiliti;
- concordare con il responsabile del CdS le sedute dedicate da effettuare insieme all’infermiere del CdS (o se disponibile al personale infermieristico di provenienza della medicina di gruppo);
- chiamare a visita, attraverso il proprio personale di segreteria, i pazienti individuati in orari dedicati;
- garantire, al momento della prima visita, la presenza congiunta insieme al personale infermieristico e fornire tutte le informazioni relative a stili di vita, comportamenti alimentari, terapia ecc.;
- sulla base dei dati di laboratorio (Hb glicata e fenotipo) programmare la visita e gli esami successivi che il paziente dovrà effettuare;
- a 6 mesi dall’avvio della sperimentazione e al termine del primo anno di sperimentazione dovrà rinviare l’elenco dei propri assistiti con indicate le azioni effettuate, sulla base degli indicatori individuati, al responsabile del CdS di riferimento;
- l’elenco finale inviato servirà a verificare il raggiungimento degli obiettivi individuati.

Si evidenzia che gli obiettivi sono del singolo medico che appartiene alla medicina di gruppo.

### **Indicatori previsti nella sperimentazione**

- Prevalenza attesa dei casi presenti con DMT2 (5,5-6%).
- Almeno il 50% dei pazienti con DMT2 stabilizzato seguiti con il nuovo percorso/ totale dei pazienti con DMT2 stabilizzato.
- Effettuazione di Hb glicata in almeno 70% dei pazienti entrati nel percorso (almeno 2 esami/anno) nel primo anno di sperimentazione. Nel secondo anno di sperimentazione tale percentuale viene elevato al 90%.
- Registrazione di una microalbuminuria in almeno il 70% dei pazienti in carico negli ultimi 12 mesi.
- Registrazione di una clereance stimata in almeno il 70% dei pazienti in carico negli ultimi 12 mesi.

### **Formazione**

È prevista una formazione specifica integrata rivolta agli operatori che parteciperanno alla sperimentazione (MMG, infermieri, medici CdS, specialisti, ecc.) che si realizzerà su due livelli:

- un percorso formativo rivolto a fornire contenuti specifici sul nuovo modello organizzativo (CCM);
- un percorso formativo rivolto a fornire contenuti specifici sulla gestione del paziente diabetico (questo percorso dovrà essere realizzato in collaborazione con il personale dei Centri Diabetologici).

Nella realizzazione dei corsi formativi saranno coinvolte tutte le figure professionali previste per la sperimentazione.

### **Formazione**

Un elemento fondamentale nel processo di connessione dei nodi della rete è la formazione. La formazione continua è fondamentale poiché la presa in carico dei malati cronici presuppone sempre e comunque lo sviluppo di nuovi compiti e quindi la necessità di nuove conoscenze e l’acquisizione di specifiche abilità. La metodologia migliore in tal senso è la formazione sul campo.

Relativamente alla formazione sulla sanità di iniziativa, una delle criticità maggiori nella realizzazione di un percorso risiede in primis nella ridefinizione dei ruoli degli attori che vi intervengono; tale aspetto obbliga quindi a una formazione integrata tra le varie figure, con l’obiettivo di uniformare linguaggi e approcci, sia dal punto di vista della sanità di iniziativa che della patologia, per gestire, con un approccio multiprofessionale integrato, il percorso diagnostico terapeutico del diabete fornire le competenze e le abilità tecniche di base per condurre la relazione con il paziente nelle diverse fasi del percorso.

### **Formazione di un MMG con particolare interesse in diabetologia**

Con la nuova riorganizzazione prevista dalla Legge Balduzzi e Il Patto per la Salute 2014/2016, si vuole, in pratica, rimodellare le cure primarie favorendo forme organizzative sempre più integrate e multi-professionali e realizzare la presa in carico globale del paziente, soprattutto se affetto da patologia croni-

ca, al fine di spostare sul territorio l'assistenza socio-sanitaria e lasciare al polo ospedaliero la gestione delle acuzie. Al Territorio spetta anche il compito di promuovere la salute della popolazione di riferimento attraverso il passaggio dalla medicina di "attesa" a quella di "iniziativa", adottando un sistema di controllo informatizzato che permetta di verificare l'appropriatezza, la qualità e la sostenibilità dei percorsi di cura (altrimenti chiamato "Governo Clinico").

Il Patto della Salute, attraverso questo nuovo profilo organizzativo della medicina generale italiana, automaticamente sancisce, la nascita di tre "nuove" figure professionali:

- il coordinatore di AFT/UCCP assimilabile a un vero e proprio manager delle cure primarie;
- il medico con speciali interessi (*general practitioners with special interests*, GPwSIs) <sup>6</sup>;
- il medico delle cure primarie in grado di gestire la diagnostica di 1° livello all'interno delle UCCP.

Il Patto della Salute, in vero, norma in modo esplicito solamente le prime due figure professionali, anche se relativamente ai GPwSIs menziona solo "il medico esperto sulle tematiche legate alla terapia del dolore".

Non è del tutto chiara, inoltre, la posizione economica e giuridica di queste innovative figure professionali e nessuna indicazione è posta circa le modalità del loro accreditamento e di ri-accreditamento.

Anche sulla base di queste premesse, è stata fondata dalla SIMG l'Alta Scuola di Formazione delle Cure Primarie, che si propone di:

- fornire conoscenze, competenze e abilità ai MMG per erogare cure personalizzate costo-eficaci;
- scrivere la nuova *Job Description* delle cure primarie e organizzare una Scuola permanente su funzioni e compiti (ad es. come mi prendo cura della persona con diabete);
- migliorare le competenze e creare gli strumenti per fornire cure complesse sul territorio.

Tenuto conto dei possibili sviluppi organizzativi e tecnologici della professione, la Scuola ha quattro principali settori di intervento:

- la formazione clinica centrata sulla *Job Description* delle Cure Primarie;
- la formazione dei GPwSIs;
- il management professionale (destinato soprattutto, ma non solo, ai coordinatori di AFT/UCCP);
- la formazione/addestramento nell'uso delle tecnologie diagnostiche e terapeutiche (in particolare l'ecografia di 1° livello, le tecniche infiltrative, l'Holter, ecc.).

Per quanto riguarda i GPwSIs, le aree di possibile attivazione sono potenzialmente molteplici, l'area diabetologia ha più urgenza di essere implementata, anche a prescindere dal buon esito degli sviluppi delle nuove forme organizzative nelle Cure Primarie, poiché c'è da considerare l'alto numero di diabetici che ancora sfuggono a una gestione ottimale della malattia, e la cui intercettazione e gestione da parte del MMG è determinante. Il nu-

mero complessivo di questi pazienti, inoltre, è talmente elevato che è impensabile delegarli totalmente ai CD per soddisfare tutti i loro bisogni.

C'è da considerare poi che, essendo in costante aumento l'incidenza e la prevalenza della patologia, anche grazie a una migliorata sopravvivenza, si sta incrementando il numero di pazienti con DMT2 in terapia insulinica ... che anche il MMG deve saper gestire.

Ad aggravare la situazione si è aggiunta in questi ultimi anni la scellerata pratica dei Piani Terapeutici, molti dei quali hanno coinvolto i farmaci per il trattamento del DMT2. In conseguenza, i MMG sono stati esclusi dalle conoscenze e dalle capacità gestionali di questi farmaci (e tra essi ci sono state anche per molti anni le insuline basali).

Questo ragionamento fa concludere che un GPwSI in diabetologia, è soprattutto in terapia insulinica, può contribuire a determinare quel salto di qualità nell'assistenza ai diabetici, che la situazione epidemiologica e clinica richiede.

Un GPwSI in diabetologia deve avere competenze:

- di tipo organizzativo relativamente alla gestione della popolazione diabetica (dati, audit, outcome, output, assorbimento di risorse, organizzazione dello studio, ecc.);
- cliniche avanzate nella gestione della terapia anti-diabetica orale e insulinica;
- nella valutazione e gestione di primo livello per lo screening delle complicanze del DMT2.

La sua consulenza, rivolta non ai pazienti, ma ai medici (di una medicina di gruppo o di un'aggregazione funzionale come le AFT o le UCCP, è informale e occasionale e non è sostitutiva a quella dello Specialista di settore.

Nel mese di giugno 2017 è stato organizzato e svolto, presso l'Alta Scuola di Formazione della SIMG a Firenze il primo corso per MMG con particolare interesse in diabetologia, in particolare nella gestione della terapia insulinica, con l'obiettivo principale di formare un MMG con speciale interesse nel saper gestire la terapia insulinica nel DMT2, nei casi di competenza della *primary care* e fornire (quando richiesto e interpellato) consulenza e supporto informativo e formativo ai colleghi della medicina di gruppo AFT/UCCP.

## Quali sono gli elementi dell'organizzazione?

- AFT-UCCP.
- CCM (medicina di iniziativa).
- AUDIT.

### AFT-UCCP

La legge n. 189/2012 (Legge Balduzzi) e il rinnovato Patto per la Salute 2014-2016 emanato con l'atto di intesa della Conferenza Stato Regioni il 10/07/2014, attribuiscono alle Regioni



autonomia esclusiva nella definizione dell'organizzazione territoriale delle cure primarie, attraverso l'implementazione dei modelli organizzativi quali in particolare le AFT che permettano una gestione coordinata più efficace di quella attuale nella presa in carico e cura dei pazienti, in particolare quelli affetti da patologie croniche. In alcune regioni attraverso gli Accordi Integrativi Regionali, è stato disegnato e si è data concretezza a un modello organizzativo che, privilegiando forme associative allargate funzionali (Equipes Territoriali), potesse portare a una integrazione con i nuclei di Continuità Assistenziale, anche attraverso strumenti informatici, e che prefigurava in forma propeudeutica le future AFT.

La AFT è una forma organizzativa monoprofessionale che persegue l'obiettivo di salute e di attività definiti dall'azienda. I MMG (AP e CA) operano obbligatoriamente all'interno delle nuove forme organizzative. La AFT garantisce l'assistenza per l'intero arco della giornata e per sette giorni alla settimana a una popolazione variabile tra i 15 e i 30 mila abitanti ed è costituita da medici di assistenza primaria e da medici a rapporto orario. Le ASL nella definizione delle AFT dovranno tenere conto delle condizioni oro-geografiche e di accesso ai presidi che erogano l'assistenza.

I compiti essenziali della AFT sono:

1. assicurare l'erogazione a tutti i cittadini che a essa afferiscono di livelli essenziali e uniformi di assistenza, inclusa l'assistenza ai turisti;
2. realizzare nel territorio la continuità dell'assistenza, estesa all'intero arco della giornata e per 7 giorni alla settimana;
3. sviluppare la medicina d'iniziativa anche al fine di promuovere corretti stili di vita presso tutta la popolazione;
4. garantire la continuità dell'assistenza anche mediante l'utilizzo della ricetta elettronica e il continuo aggiornamento della scheda sanitaria individuale informatizzata e del fascicolo sanitario elettronico (FSE);
5. promuovere e diffondere l'appropriatezza clinica e organizzativa nell'uso dei servizi sanitari;
6. promuovere modelli di comportamento nelle funzioni di prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione e assistenza orientati a valorizzare la qualità degli interventi e al miglior uso possibile delle risorse. A questo scopo vanno definiti dei PDTA, coinvolgendo le figure professionali necessarie, per la gestione delle principali cronicità (diabete mellito, scompenso cardiaco, BPCO, Ipertensione arteriosa, rischio CV globale), tenendo conto della gestione della complessità, tipica della medicina territoriale. Questi PDTA definiscono: chi fa, che cosa, dove e quando, individuando degli indicatori su cui costruire un percorso di audit e su cui strutturare il riconoscimento economico. La definizione dei compiti e competenze dovrà tener conto del livello organizzativo in cui ciascun operatore si trova a operare;
7. la AFT realizza i compiti di cui al precedente comma secondo il modello organizzativo regionale nel rispetto degli

obiettivi del distretto di riferimento, attraverso il processo di valutazione congiunta dei risultati raggiunti. I medici di cure primarie sono funzionalmente connessi tra loro mediante un struttura informatico-telematica di collegamento tra le cartelle cliniche degli assistiti che consenta, nel rispetto della normativa sulla privacy e della sicurezza nella gestione dei dati:

- l'accesso, a ogni medico della AFT, alle informazioni cliniche degli assistiti degli altri medici operanti nella medesima AFT per una efficace presa in carico e garanzia di continuità delle cure;
- la valutazione, a ogni medico, del proprio operato e il confronto con gli altri medici della performance individuali in un'ottica peer- review;
- al coordinatore di AFT l'estrazione dei dati di attività, in forma aggregata e anonima, per la valutazione complessiva e la programmazione dei percorsi assistenziali da garantire alla popolazione di riferimento della AFT.

Le UCCP, sono reti di poliambulatori territoriali dotati di strumentazione di base, che operano in coordinamento e in collegamento telematico con le strutture ospedaliere e che erogano prestazioni assistenziali tramite l'integrazione tra la medicina specialistica, la MG e i Servizi Sociali. Le UCCP sono aperte al pubblico per tutto l'arco della giornata, nonché nei giorni prefestivi e festivi con idonea turnazione. Le UCCP possono essere declinate anche come Case della Salute.

#### *Case della salute*

All'interno di una AFT è ipotizzabile l'individuazione di un luogo fisico dove le varie professionalità possano interagire per attuare gli obiettivi assistenziali dell'AFT stessa. Tali luoghi possono essere definiti case della salute. Possono essere individuate varie tipologie in funzione della complessità realizzabile, tendo conto delle esigenze assistenziali territoriali specifiche.

Lo standard minimo è rappresentato dalla presenza degli ambulatori dei medici di assistenza primaria, ambulatorio infermieristico h12, personale amministrativo, cup, ambulatori specialistici fondamentali. La casa della salute diventerebbe il luogo privilegiato dove poter attuare la prevenzione e la medicina d'iniziativa nella gestione della cronicità e della complessità.

I medici a rapporto orario potrebbero essere coinvolti nella funzione di supporto per gli ambulatori periferici, che rimarrebbero per garantire la prossimità delle cure, per attuare anche in queste sedi il nuovo modello gestionale della Medicina Generale.

All'interno delle AFT è prevista tra i medici di cure primarie la figura del "medico esperto o con specifici interessi" che possa essere di riferimento per i medici della AFT e di collegamento con la medicina specialistica.

ATF e UCCP, oggi sulla carta sono solo scatole vuote di contenuti e proposte professionali, sono un'opportunità per sperimentare iniziative di integrazione ospedale-territorio sulla scorta di modelli già sperimentati dalle Agenzie Sanitarie Americane come il Kaiser Permanente.

### CCM (*Chronic Care Model* o medicina di iniziativa)

Il disegno strategico nell'attuazione di tutto il processo che dovrà portare alla riorganizzazione delle nuove cure primarie, anche grazie alla variegata e fantasiosa capacità interpretativa delle Regioni, nelle more del Cap. V della Costituzione, è ancora molto nebuloso circa le possibili modalità di attivazione e finanziamento, ma ancor più nebulose sono le attività che dovranno essere svolte al loro interno, si parla genericamente di una presa in carico, da parte del MMG, dei pazienti portatori di una o più patologie croniche, ma con quali strumenti e modalità di gestione non ci sono ancora indicazioni definite e univoche.

Le evidenze depongono da molti anni per l'assunzione nella sua interezza del modello assistenziale noto come "Chronic Care Model" (Tab. III, Fig. 1) <sup>7</sup> un macro modello assistenziale, che dispone di valutazioni positive rispetto al rapporto costo efficacia e che rappresenta la base applicativa per interventi sulle principali patologie cronico degenerative (diabete, malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie pneumologiche, neurodegenerative, ecc) e/o se si preferisce su modelli di presa in carico per fasce di popolazione, offrendo inoltre numerosi punti di contatto per le attività territoriali di promozione della salute e di prevenzione primaria e secondaria.

L'efficacia del CCM è fornita dall'interazione costante fra operatori sanitari formati alla sanità di iniziativa che "si prendono cura del paziente" con richiami periodici secondo le necessità del paziente in un contesto di linee di indirizzo condivise. L'altro attore fondamentale è il paziente informato, attivo esecutore della propria cura; con lo scopo di ottenere un'assistenza di alta qualità, un'utenza soddisfatta e un miglioramento dello stato di salute della popolazione.

### Esperienza Toscana

*Accordo Regionale ai sensi degli artt. 4, 14 e 13 bis dell'Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale, 27.09.09*

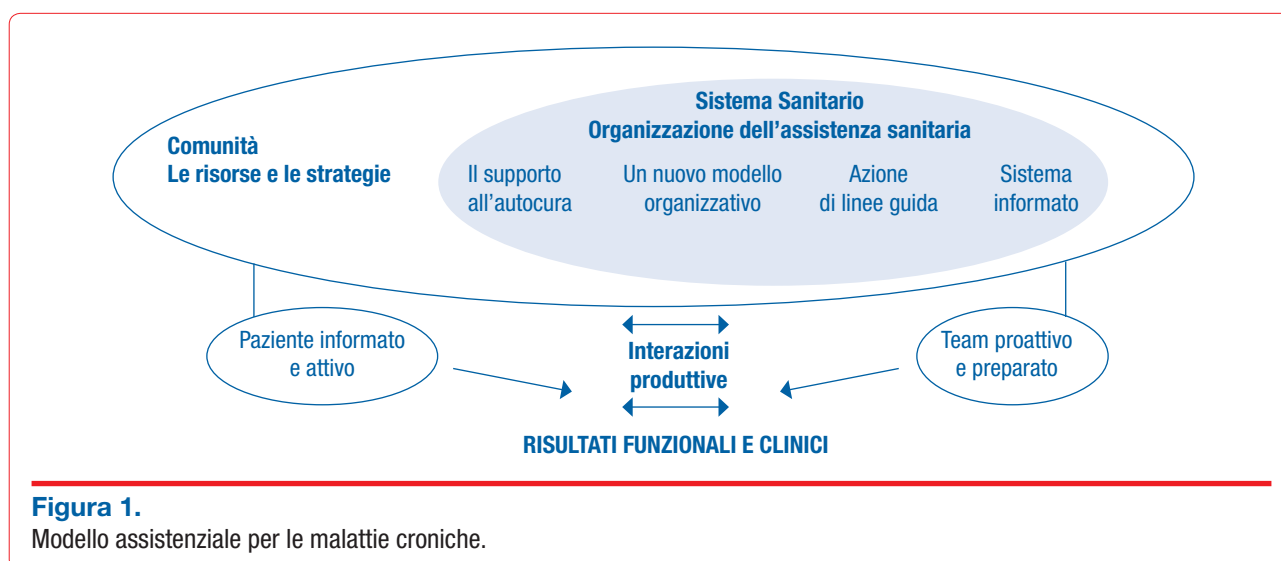
*Accordo Integrativo Regionale, 2012*

#### 5. La Sanità di Iniziativa

È intenzione delle parti, visti i buoni risultati degli indicatori di processo e di esito del sistema in toto, nel rispetto integrale anche della parte economica di quanto previsto dall'accordo fra la RT e le OOSS sul ruolo della medicina generale nell'attuazione del PSR 2008-10, portare a compimento le azioni della Sanità di iniziativa garantendo la copertura di tutta la popolazione toscana andando in progress fino a raggiungere tale obiettivo nel 2015 (20% annuo). Il passaggio a sistema avverrà compiutamente nelle AFT/UCCP, che sono la dimensione associativa idonea a supportare questo passaggio.

Inoltre è necessario individuare il modello di transizione dalla medicina di iniziativa orientata per patologie a quella orientata alla gestione del paziente cronico con bisogni assistenziali complessi, con l'obiettivo di un maggior impatto in termini di tutela della salute di coloro che, per qualche motivazione, non usufruiscono a pieno delle prestazioni del SSR. Il percorso di passaggio sarà individuato attraverso un accordo professionale fra la Medicina Generale e tutte le altre professionalità presenti in CSR e ratificato da un ulteriore accordo. Si confermano le finalità previste dalla DGRT 467/09 e successive, ma tenendo presenti le difficoltà economiche che sta attraversando il SST, si ritiene opportuno prendere in considerazione una rivisitazione del CCM nel senso dell'arruolamento di pazienti fragili e ad alta complessità.

Le nuove metodologie di lavoro saranno implementate a partire dal 2013, coinvolgendo in prima istanza i moduli della sanità



**Tabella III.** I ruoli professionali nel modello attuativo della sanità di iniziativa (*Expanded Chronic Care Model*).

Elementi costitutivi del CCM	Ruoli professionali
<b>Valutazione dei bisogni della comunità</b> Elaborazione profili di salute; identificazione di gruppi di popolazione/aree a rischio; analisi delle disuguaglianze nella salute e nell'assistenza sanitaria	Medici di comunità (ruolo di coordinamento), medici di famiglia, epidemiologi, ricercatori sociali, rappresentanti delle comunità locali
<b>Risorse della comunità</b> Valorizzazione e sviluppo di gruppi di volontariato, gruppi di auto-aiuto, centri per anziani autogestiti, attività fisica adattata, ecc.	Medici di comunità (ruolo di coordinamento), medici di famiglia, infermieri, operatori sociali, rappresentanti delle istituzioni e delle comunità locali
<b>Supporto all'auto-cura</b> Aiutare i pazienti e le loro famiglie ad acquisire conoscenze, abilità e motivazioni nella gestione della malattia, procurando gli strumenti necessari e valutando regolarmente i risultati e i problemi	Prevalente ruolo degli infermieri, dietisti, fisioterapisti, con il supporto di medici di famiglia e specialisti
<b>Proattività degli interventi</b> Le consuete attività cliniche e assistenziali sono integrate e rafforzate da interventi programmati di follow-up con sistemi automatici di allerta e di richiamo	Ricade sul medico di famiglia la responsabilità complessiva nei confronti del paziente in ordine alla diagnosi, la terapia, la prevenzione e la riabilitazione Il MMG assume il ruolo di coordinatore degli interventi sanitari del team. Nell'ambito delle attività programmate, nel contesto del lavoro di team e sulla base delle linee-guida condivise l'infermiere, componente del team, gestisce i sistemi di allerta e di richiamo e svolge le attività di follow-up, ne assume la responsabilità professionale inerente agli atti messi in essere e si relaziona con il MMG
<b>Supporto alle decisioni</b> L'adozione di linee-guida basate sull'evidenza forniscono al team gli standard per fornire un'assistenza ottimale ai pazienti cronici. Le linee guida sono rinforzate da un'attività di sessioni di aggiornamento e di audit per tutti i componenti del team	Le linee guida sulla patologie oggetto del CCM vengono elaborate dal Consiglio Sanitario Regionale con il coinvolgimento di tutte le professioni e saranno successivamente adattate al contesto locale dalle aziende sanitarie
<b>Sistemi informativi</b> I sistemi informativi computerizzati devono funzionare come: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. sistema di allerta che aiuta i team delle cure primarie ad attenersi alle linee-guida</li> <li>2. feedback per i medici, mostrando i loro livelli di performance nei confronti degli indicatori delle malattie croniche</li> <li>3. registri di patologia per pianificare la cura individuale dei pazienti e per amministrare un'assistenza "population-based"</li> <li>4. strumenti per il monitoraggio e la valutazione dei progetti e degli interventi</li> </ol>	Medici di famiglia, infermieri, epidemiologi, medici di comunità, statistici, economisti sanitari

d'iniziativa già attivati e progressivamente tutta la popolazione toscana.

Le risorse necessarie saranno anche reperite attraverso una azione di maggior appropriatezza di tutte le categorie professionali.

Le parti concordano di rispettare i contenuti della DGRT 467 del 3.06.09 e 716 del 3.8.09.

In particolare in riferimento alla nota 4.3.f della DGRT 467/09, la quota prevista per l'adesione al progetto sarà assorbita dalla remunerazione di risultato. *"Tutti gli indicatori saranno annualmente sottoposti a verifica e aggiornamento, in coerenza con l'evoluzione del sistema regionale di valutazione della performance delle Aziende Sanitarie"*. (punto 1.4.1 DGRT 716/09).

Con la delibera n. 650 del 5 luglio 2016, la Giunta regionale toscana ha approvato il progetto sulla nuova sanità d'iniziativa (Tab. IV). Il nuovo modello prevede il superamento dell'approccio "a canone d'organo", che ha caratterizzato il progetto fin dall'inizio, nel 2010, e dà indicazioni per interventi di sanità d'iniziativa rivolti a tre target di pazienti da sviluppare all'interno delle AFT dei MMG. Si prevede innanzitutto la presa in carico degli assistiti complessi (target A), ovvero a più alto rischio di ricoveri ripetuti per condizioni croniche effettivamente ancora suscettibili di cure territoriali, con interventi di care management che vedono coinvolti, oltre ai MMG, anche infermieri e specialisti di riferimento. Si tratterà, essenzialmente, di condividere e implementare Piani assistenziali personalizzati per garantire un maggior coordina-

mento dell'assistenza complessivamente erogata, usufruendo anche di nuove "modalità di raccordo tra medicina generale e livello specialistico, che prevedano l'utilizzo di agende dedicate". L'attuale modello di presa in carico degli assistiti con diabete secondo il CCM (basato sul supporto all'autocura dei pazienti e sulla garanzia di un percorso diagnosticoterapeutico) sarà poi esteso anche agli assistiti ipertesi ad alto rischio CV secondo il rischio individuale del progetto ISS-cuore (target B1).

Nel contempo, agli assistiti affetti da altre condizioni croniche già presi in carico con il modello attuale (scompenso cardiaco, BPCO, pregresso ictus), che non si "qualificheranno" né come pazienti complessi né come pazienti a rischio CV, si garantiranno almeno interventi di counseling di gruppo (target B2).

Si prevede infine un contributo delle AFT agli interventi di promozione della salute organizzativa nelle Zone-Distretto/Società della Salute e indirizzati a tutta la popolazione (target C).

### Risultati

L'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana (ARS) <sup>8</sup> ha svolto recentemente l'analisi per valutare l'impatto, misurato in termini di processi, ospedalizzazione e mortalità, della Sanità d'Iniziativa (SI) tra i pazienti con DMT2, essendo disponibili oramai quattro anni di attività sui pazienti arruolati durante il biennio 2009-2010 (Fig. 2). In sintesi i risultati di maggiore significato sono i seguenti:

1. aumenta l'adesione alle raccomandazioni delle linee guida. Durante il periodo di follow-up, i pazienti in carico ai MMG aderenti alla sanità di iniziativa registrano mediamente valori significativamente migliori rispetto al *Guideline Composite Index*, sottoponendosi a una valutazione annuale dell'emoglobina glicata e ad almeno due tra visita oculistica, colesterolo totale e microalbuminuria nel 46,2% dei casi contro il 28,8% dei pazienti NoSI;
2. diminuisce leggermente il ricorso alle visite diabetologiche, aumentano invece i consumi relativi alle prestazioni diagnostiche di laboratorio e per immagini, specifiche per il follow-up del paziente diabetico;
3. aumenta la spesa per farmaci ipoglicemizzanti. Mediamente i pazienti SI hanno speso ogni anno 233€ pro capite per farmaci ipoglicemizzanti e 62€ per farmaci agenti sui lipidi contro rispettivamente 218€ e 60€ spesi dai pazienti NoSI;
4. non cambia il tasso di ospedalizzazione generale, ma tende ad aumentare il tasso di ricoveri per complicanze a lungo termine del diabete a causa di un aumento del tasso di ricoveri programmati.

Il tasso medio di ricoveri in regime ordinario in reparti per acuti è stato di 273 ricoveri per 1.000 anni persona in entrambi i gruppi. Il tasso medio di ricoveri per complicanze a lungo termine del diabete è stato di 109 ricoveri per 1.000 anni persona tra i pazienti SI contro 102 ricoveri per 1.000 tra i pazienti NoSI. L'aumento è quasi totalmente imputabile all'aumento del tasso medio di ricoveri programmati che è stato di 36 ricoveri per 1.000 anni persona tra i pazienti SI contro 30 ricoveri per 1.000 tra i

pazienti NoSI (+13% in termini relativi; differenza significativa). Diminuisce in maniera significativa il tasso di ricovero per ictus e infarto. Il tasso medio di ricoveri per eventi cerebro-cardiovascolari acuti è stato di 14 ricoveri per 1.000 anni persona tra i pazienti SI contro 16 ricoveri per 1.000 tra i pazienti NoSI.

Diminuisce la mortalità. Il tasso medio mortalità è stato di 42 decessi per 1.000 anni persona tra i pazienti SI contro 46 decessi per 1.000 tra i pazienti NoSI.

Ho ritenuto utile portare a conoscenza, in questo articolo, molto sinteticamente, l'esperienza Toscana sulla medicina di iniziativa, perché a mio parere, potrebbe essere una buona base di discussione per poter adottare un modello unico a livello nazionale sulle modalità di gestione delle patologie croniche, o più precisamente, dei pazienti complessi nell'ambito delle cure primarie, e poter riempire di contenuti le scatole vuote che sono ancora le AFT/UCCP.

### AUDIT

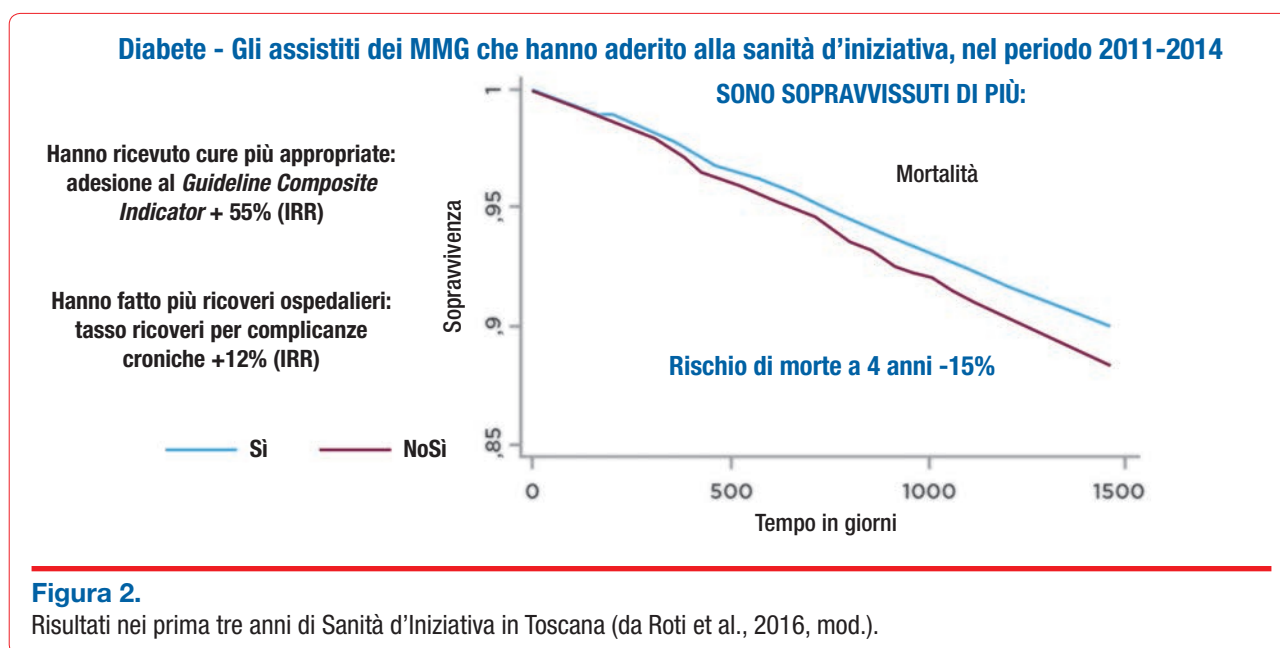
L'audit clinico(9) è lo strumento privilegiato per lo sviluppo professionale permettendo la formazione sul campo, partendo da casi concreti, è un processo di revisione continua che parte dall'analisi di un problema e prosegue con la definizione degli obiettivi di miglioramento, l'individuazione degli interventi correttivi e con una rivalutazione per verificare e misurare i risultati raggiunti. Perché l'audit abbia successo, è necessario che i medici siano disposti al confronto e al cambiamento e che abbiano a disposizione adeguati sistemi informativi; i MMG possano essere coinvolti in prima persona con un una procedura di tipo botton-up. L'audit può essere praticato dal singolo professionista (self-audit), ma la sua naturale espressione è all'interno di un gruppo più o meno ampio (confronto tra pari). Per le valutazioni nell'ambito dell'esperienza di audit è necessario individuare un set di indicatori che permettano di fare analisi e confronti. Sono di vario tipo:

- indicatori epidemiologici, che valutano la prevalenza e l'incidenza della patologia;
- indicatori di processo, che valutano cosa viene fatto e con quale livello di intensità;
- indicatori di terapia, che valutano i trattamenti messi in atto;

**Tabella IV.** Nuovo modello di sanità di iniziativa secondo la regione Toscana.

Il nuovo modello prevede che l'intervento d'iniziativa sia rivolto:

- agli assistiti complessi, ovvero a più alto rischio di ricoveri ripetuti per condizioni croniche
- effettivamente ancora suscettibili di cure territoriali (target A)
- a un target di pazienti (target B) comprendente sia i pazienti ad alto rischio cardiovascolare
- (target B1, nel quale sono ricompresi per definizione i pazienti diabetici, ivi compresi quelli già arruolati), sia tutti gli altri pazienti cronici, non ad alto rischio cardiovascolare, già arruolati (target B2), al fine di garantire la totale continuità rispetto alla prima fase di attuazione
- agli assistiti con basso rischio cardiovascolare (target C)



– indicatori di risultato, che valutano gli esiti del percorso assistenziale e le condizioni di salute.

Questi indicatori sono distinti in “esito intermedio” (ad es. i valori della pressione arteriosa) ed “esito finale” (ad es. ricoveri o gli accidenti cardio-cerebrovascolari).

Se questo è lo scenario complessivo nel quale si muovono le cure primarie rispetto alla cronicità, bisogna tenere conto di alcune nuove condizioni politiche recentemente determinatesi.

Da un lato infatti alcune regioni (Lombardia, Toscana, Veneto, Emilia Romagna) stanno elaborando propri originali modelli di gestione della cronicità sul territorio da parte delle cure primarie. Gli obiettivi e le strategie complessive sono identiche (spostamento dell'asse assistenza verso il territorio e sua valorizzazione, presa in carico dei cronici), ma diverse per strumenti e coinvolgimento della professione.

D'altra parte, nel novembre 2012 l'ex ministro Balduzzi ha riformato l'articolo 8 della del D.Lgs 502/92 per il riordino delle cure primarie. La novità più grossa è l'obbligatoria partecipazione a gruppi organizzati di MMG (AFT o UCCP) che condividono, in forma strutturata, obiettivi e percorsi assistenziali, strumenti di valutazione della qualità assistenziale, linee guida, audit e strumenti analoghi. I MMG delle forme organizzative della Medicina Generale avranno un referente o coordinatore e agiranno sulla base di obiettivi di cura fissati a livello regionale e/o aziendale e tenuto conto dei livelli di spesa programmati. Le convenzioni nazionali definiranno gli standard relativi all'erogazione delle prestazioni assistenziali, demandando agli accordi integrativi regionali la definizione di indicatori e di percorsi applicativi.

Le ASL potranno impiegare personale dipendente presso le nuo-

ve strutture multiprofessionali e stipulare accordi per l'erogazione di specifiche attività assistenziali per i pazienti cronici oltre che prevedere il finanziamento a budget.

Pertanto i MMG:

- dovranno condividere e applicare i medesimi PDTA per l'assistenza ai malati cronici (e acuti) sulla base di linee guida nazionali o locali;
- dovranno attuare l'audit per valutare la qualità dell'assistenza erogata, condividendone le valutazioni e i risultati nel gruppo di appartenenza e con il distretto\ASL;
- nel caso in cui al gruppo fosse assegnato un budget, avranno bisogno di strumenti per valutare la quantità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate e possibilmente metterle in relazione coi risultati clinici ottenuti;
- dovranno singolarmente valutare il livello di scostamento dei propri indicatori di performance rispetto agli standard definiti a livello regionale e implementati a livello locale.

Anche il coordinatore della forma organizzativa avrà bisogno di uno strumento che possa verificare il livello di adesione del gruppo ai percorsi diagnostici e alle linee guida definite, l'appropriatezza diagnostica-terapeutica, il raggiungimento degli obiettivi definiti con l'azienda\regione e magari con un'occhiata ai costi di gestione prodotti dal gruppo stesso.

Tutto ciò presuppone che i singoli MMG (e il gruppo di cui essi fanno parte) dispongano non solo di una cartella adeguata per registrare i dati secondo una logica di governante, ma anche di strumenti che siano in grado di:

- elaborare indicatori di performance (e relativi report) su tutte le patologie croniche;



- evidenziare l'appropriata gestione dei pazienti (specie cronici) nel rispetto del PDTA e l'eventuale scostamento rispetto agli standard;
- controllare in modo continuo e sistematico se gli obiettivi strategici posti dall'ASL/Regione si stanno raggiungendo (ad es. sui farmaci generici, sull'appropriato utilizzo della diagnostica in certe patologie, ecc.);
- fare audit singolo e all'interno del gruppo di appartenenza;
- confrontare i propri dati con quelli di un'altra forma organizzativa della stessa ASL o regione ("le forme organizzative condividono");
- fare analisi di spesa per case mix (singola e di gruppo);
- fornire in modo aggregato a un eventuale coordinatore tutti i risultati precedenti in modo aggregato e anonimo per le opportune analisi e la definizione delle strategie operative;
- verificare il raggiungimento dei risultati di cura per singolo paziente e per singolo processo di cura;
- far circolare e condividere nel gruppo organizzativo materiali didattici/informativi per l'attuazione di quanto sopra specificato.

Conseguentemente anche l'AUDIT, come strumento organizzativo e formativo, entra a far parte di tutto il nuovo modello organizzativo delle cure primarie nella gestione delle cronicità e complessità.

## Conclusioni

Nonostante le conoscenze e le cure oggi disponibili per il diabete i risultati dell'assistenza sono ancora lontani da uno standard ottimale. I risultati di salute non realizzati sono un costo che grava sui bilanci economici di ogni nazione. Non esiste una soluzione unidimensionale:

la qualità della vita e la salute non possono essere migliorati solo con le innovazioni farmacologiche e tecnologiche e gli interventi per migliorare l'aderenza delle persone al trattamento hanno un impatto maggiore del solo miglioramento della terapia biomedica. La Gestione Integrata è lo strumento operativo identificato nella nostra realtà per la presa in carico globale dei bisogni del paziente; il primo risultato atteso è migliorare la qualità e l'accessibilità delle cure e con questa l'efficienza di distribuzione di interventi, efficaci, a categorie di persone con problemi di salute definiti per prevenirne le complicanze.

Per permettere questo risultato sono stati creati strumenti, istituzionali, scientifici, professionali e contrattuali, che esprimono la visione multidimensionale del problema e possono essere attivati in ogni regione dove è necessario che l'integrazione si esprima, in primo luogo, tra i diversi referenti, gestori e professionisti, ognuno consapevole della propria responsabilità.

La GI è un lavoro da medici, locale, basato sulle conoscenze e progettato per realizzare *step by step* una serie di obiettivi, misurabili, coerenti e correlati al risultato atteso, migliorare la salute delle persone curando anche la salute del sistema.

Nel caso specifico del diabete mellito poi è strategico che anche i Centri Diabetologici di 2° livello (ovunque essi siano fisicamente allocati) facciano parte della rete territoriale di governo della malattia e quindi della rete orizzontale dei MMG (all'interno della rete informatica regionale), da questo punto di vista è in corso da molti anni un produttivo dibattito tra le Società Scientifiche (SIMG, AMD, SID); ci sono vari punti di vista e sensibilità diverse, ma col passare del tempo le posizioni stanno sempre più convergendo.

Certo un principio deve essere tenuto da tutti presente: il miglioramento dei risultati di cura in ambito diabetologico (o più in generale delle patologie croniche) può essere ottenuto non solo grazie alla puntuale conoscenza e applicazione delle conoscenze scientifiche, ma anche grazie all'organizzazione e alle politiche professionali, che non sono meno determinanti rispetto alle prime per raggiungere gli obiettivi di salute soprattutto a livello di popolazione.

È sempre necessario, comunque, tener conto della sostenibilità del SSN e per questo il ruolo delle Cure Primarie è, e sarà, sempre più determinante. Spostare l'asse dell'assistenza verso il territorio, soprattutto circa la gestione dei cronici, richiede di ridisegnare il profilo professionale e organizzativo dell'attuale medicina generale italiana.

In ambito diabetologico questo salto di qualità è urgente e ineludibile e a esso possono contribuire i GpWSIs a supporto dei gruppi e delle forme organizzate di Cure Primarie sul territorio. Ma è impensabile chiedere alla MG italiana questa trasformazione, pretendendo un passaggio da un sistema a bassa intensità di cura a uno a medio-alta intensità, ampliandone le funzioni e garantendo qualità e appropriatezza, in carenza di risorse e investimenti.

La razionalizzazione nella organizzazione delle strutture e dei servizi territoriali, nello specifico delle cure primarie, stimolerà la creazione di un equilibrio tra la "sanità d'attesa" e "sanità d'iniziativa". La prima, in cui il ruolo è demandato all'ospedale, per operare nell'ambito delle acuzie e delle emergenze; la seconda, che si esprime attraverso i servizi del territorio, riguarda sia gli aspetti di prevenzione/counselling/informazione della popolazione sana sia le attività utili per migliorare la gestione dello stato di salute dei pazienti, nelle diverse connotazioni.

In conclusione quindi è necessario indirizzare le cure mediche verso gli individui e le popolazioni, e non verso le malattie, in modo da garantire un'assistenza più efficace, più equa e anche economicamente conveniente.

## Bibliografia

AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*.

Piano Nazionale sulla malattia diabete. Ministero della Salute 2012.

Progetto IGEA. *Gestione Integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto*. Il Pensiero Scientifico Editore 2008.

Gentili G. *Il diabete come modello di ccM e ruolo del distretto in un programma di governo clinico*. Rivista MEDIA 2013;13:83-5.

AMD, SIMG, SID. *Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete*.

Medea G. Cricelli C. *Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "medici con speciali interessi*. Media 2014;14: 201-4.

Wagner EH. *Chronic disease management: what will it take to improve Care for chronic illness?* Eff Clin Pract 1998;1:2-4.

Roti L, Giustini S, Francesconi P. *Superare la medicina d'attesa ovvero*

*la sanità d'iniziativa e l'aggregazione funzionale territoriale nei riguardi del paziente affetto da diabete mellito tipo 2*. Italian Health Policy Brief Speciale 2016;VI:1-6.

Medea G. *L'emergenza "cronicità": strumenti e metodi di governo nelle cure primarie*. Rivista MEDIA 2013;13:86-8.

Ozzello A. *I fondamentali della gestione integrata. La gestione integrata del diabete mellito tipo 2*. Media 2009;9:107-14.

#### Link

<http://www.standarditaliani.it>

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



### Il CCM è:

- un modello organizzativo gestito dai medici di distretto
- un modello organizzativo ad alta media tecnologia
- un'interfaccia abituale tra ospedale e territorio
- un'organizzazione di lavoro multidisciplinare basata sulla sanità di iniziativa

### Quali sono le classi di intensità di cura, secondo il "Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete" (AMD SIMG SID), di pertinenza del MMG?

- 1, 3, 5
- 5, 6, 7
- 4, 5, 6
- 2, 3, 5

### L'obiettivo principale di un PDTA è:

- organizzare il CCM
- gestire le patologie croniche
- l'appropriatezza
- organizzare l'AUDIT

### A quale professionista della sanità può essere attribuito il compito di "Case Manager"?

- MMG
- Diabetologo
- Infermiere
- Assistente sanitario

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

# Cosa Cambieranno i Big Data nella prevenzione e gestione del diabete

## Summary

Artificial Intelligence (AI) is one of the most powerful phenomena fuelled by Big Data: initial phases of AI in healthcare have already shown enormous potential. A radical change is clearly occurring in medical science, where AI and Big Data are making personalized care and prevention a concrete reality. In this disruption, diabetes is an area of strong focus, with promising results.

Rita Zilich<sup>1</sup>, Nicoletta Musacchio<sup>2</sup>,  
Gerardo Medea<sup>3</sup>, Gaudenzio Stagno<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Partner della Società Mix-x; <sup>2</sup> Presidente Nazionale AMD; <sup>3</sup> Area di interesse metabolica, endocrinologica e diabetologica della SIMG; <sup>4</sup> Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Giovanni XXIII", Gioia Tauro, ASP di Reggio Calabria

## Gli strumenti di analisi predittiva sono i nuovi protagonisti della scienza medica che utilizza i Big Data

### Strumenti di analisi dei dati di tipo descrittivo, predittivo e prescrittivo

Di Big Data se ne parla ovunque. Il significato, però, non è univoco e per questo le loro caratteristiche vengono sintetizzate nelle 4 "V": Volume, è intuitivo, sono tanti; Varietà: sono eterogenei; Velocità: se ne producono in continuazione; Veridicità: le fonti che li generano sono molteplici, è necessario valutarne la credibilità. Gli strumenti informatici di gestione dei Big Data si chiamano *Business Analytics* e, in base agli obiettivi dell'analisi, vengono classificati in: *Descriptive*, *Predictive* e *Prescriptive Analytics*. Pensiamo, per esempio, a dei dati epidemiologici analizzati con l'intenzione di produrre una fotografia e, tramite grafici e indicatori statistici, evidenziare l'incidenza della patologia diabetica in vari sottogruppi di popolazioni. Questa è un'analisi di tipo descrittivo. Oppure, si potrebbe avere l'intenzione di approfondire la conoscenza sui fattori di rischio delle complicanze nel diabete. In questo caso si parla di analisi predittiva, perché si basa su strumenti in grado di individuare i collegamenti fra diversi fattori, indicando anche la probabilità con cui quei fattori possono presentarsi congiuntamente. Un esempio può essere la ricerca dei fattori di rischio della malattia renale cronica nel paziente diabetico: in una monografia AMD si riporta che un minor filtrato renale e l'ipertensione sono presenti in percentuali significative fra i pazienti che successivamente sviluppano una malattia renale cronica. Lo stesso ragionamento sulla ricerca di correlazioni si può fare anche in positivo, chiedendosi, per esempio, quali caratteristiche abbiano in comune i pazienti che effettuano un buon autocontrollo strutturato, e capire se sia possibile favorire la presenza dei fattori positivi. La ricerca medica è uno dei campi in cui gli strumenti di analisi predittiva potranno esprimere il loro forte potenziale, perché è un ambito caratterizzato dalla presenza di grandi volumi di dati che contengono ancora molta conoscenza "nascosta": fino a pochi anni

### Parole chiave

Big Data  
Diabete  
Intelligenza Artificiale  
Scienze 'Omiche

### Indirizzo per la corrispondenza

RITA ZILICH  
rita.zilich@mix-x.com

GAUDENZIO STAGNO  
gaudenzio.stagno@tin.it

fa era impensabile avere a disposizione strumenti dalle capacità computazionali e matematiche come quelle attuali.

Un'ulteriore sofisticazione nell'esame dei dati è l'analisi prescrittiva: oltre a ricercare regole predittive, si fanno delle simulazioni di tipo *what-if* per capire se e come, attraverso la modifica di alcuni fattori, si possano migliorare gli outcome.

In sostanza: con i *descriptive analytics* si crea reportistica sul passato; con i *predictive* si creano modelli basati sul passato per prevedere il futuro; con i *prescriptive* si utilizzano i modelli creati per selezionare i comportamenti ottimali.

### L'accelerazione impressa dall'IOT, o internet delle cose, e dalle tecnologie "indossabili"

La grande quantità e varietà di dati a disposizione sulla salute, unita alla possibilità di analizzarli con strumenti informatici sempre più potenti e meno costosi, stanno rivoluzionando la medicina. Da questo punto di vista, assistiamo al dilagare di un altro fenomeno: l'IOT, o internet delle cose. Riguarda tutti i dispositivi in grado di interagire con la rete. Gli oggetti di uso comune che diventano "smart", perché contengono dei sensori che raccolgono le informazioni e le inviano in rete. E, infatti, le tecnologie indossabili, o *wearable technologies*, saranno uno dei protagonisti indiscussi della medicina digitale, definita anche Salute 4.0. Si tratta di dispositivi connettabili alla rete, in grado di rilevare un'ampia varietà d'informazioni dal corpo umano, come attività fisica, temperatura, segni vitali – ECG, EEG –, funzionalità respiratorie, livelli di glucosio e di ossigeno nel sangue. L'elenco non è esaustivo e continua ad allungarsi. Con strumenti che vanno oltre ogni fantasia: esiste una pillola-sensore dotata di tecnologia wireless in grado di inviare al medico informazioni sui farmaci ingeriti da un paziente e quindi sull'aderenza alla terapia.

Il mondo dei dispositivi di monitoraggio vede la diabetologia in una posizione di vantaggio rispetto ad altre aree terapeutiche: glucometri e microinfusori rappresentano da molto tempo una realtà ben conosciuta per il team diabetologico, come anche le implicazioni organizzative e informatiche legate alla necessità di condividere i dati dei pazienti in un'ottica di continuità assistenziale. L'ampliamento della sensoristica personale porterà, da un lato, a un aumento esponenziale dei dati generati, ma consentirà anche di ricavare informazioni sempre più precise e dettagliate, migliorando la capacità di prevenzione e personalizzazione delle cure.

### L'intelligenza artificiale è l'espressione massima delle capacità predittive: impara dal passato, alertandoci su ciò che potrebbe succedere in futuro

L'intelligenza artificiale (IA) studia i fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche informatiche che consentono ai computer

di svolgere funzioni e ragionamenti tipici della mente umana. Riguarda la capacità di estrapolare, da informazioni riferite al passato, delle regole da utilizzare per risolvere problemi nuovi, anche quelli che il sistema non ha mai affrontato, sebbene possa averne incontrati di simili in passato.

Una delle aree di maggior interesse dell'IA in medicina è il Machine Learning<sup>1</sup>. I software che lo implementano sono in grado, con specifici algoritmi, di individuare dei "pattern" che caratterizzano i dati analizzati. La macchina identifica delle correlazioni fra i dati e, in base a esse, riesce a esprimere delle "predizioni", con una logica di tipo induttivo: parte dai singoli casi per stabilire una regola generale, indicando anche la probabilità con cui quella regola possa verificarsi. È un campo in forte evoluzione, che genera anche un po' di diffidenza per il funzionamento "a scatola chiusa" di molti motori predittivi che intendono sostituirsi al giudizio umano<sup>2</sup>. Esistono però soluzioni di nuova generazione, come gli algoritmi di *Logic Learning Machine* che non cercano di rimpiazzare il giudizio umano, bensì di potenziarlo, creando regole "intelligibili" che possono essere valutate da esperti del settore prima di essere attuate<sup>3</sup>.

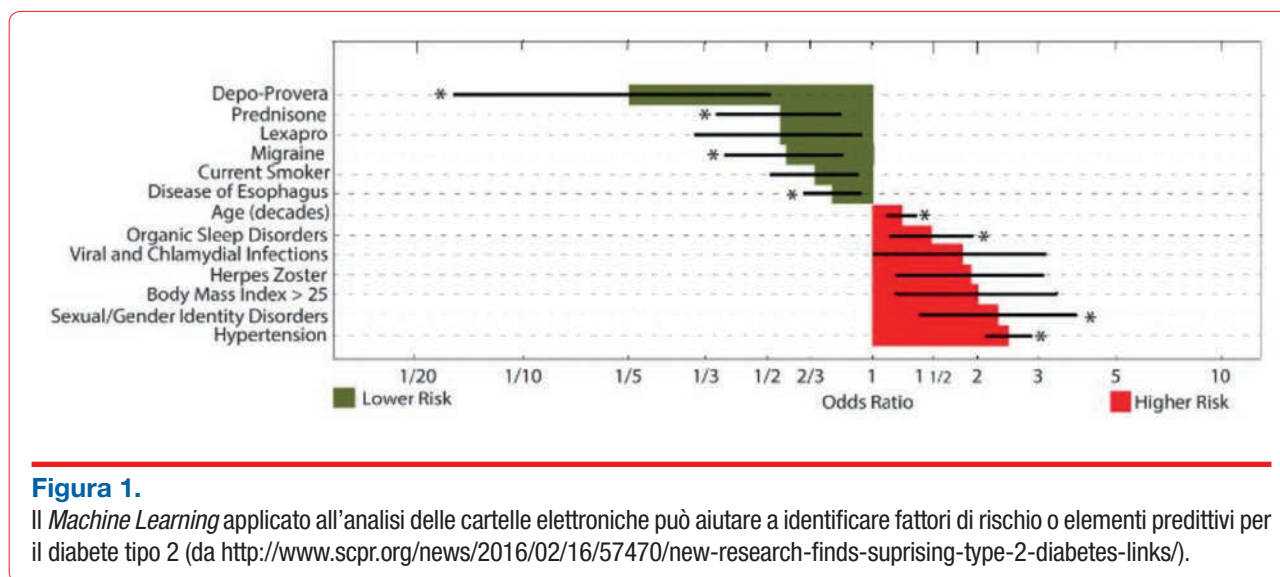
Un esempio di applicazione del Machine Learning in medicina può essere quello di un'analisi su dati epidemiologici contenenti, oltre a un numero imprecisato d'informazioni sugli individui di una certa popolazione, l'indicazione sulla presenza di obesità e diabete. Il software potrebbe riscontrare questo pattern: l'80% dei pazienti obesi è anche affetto da diabete tipo 2 (T2D), desumendo così una regola per cui, per un paziente obeso vi è l'80% di probabilità di ammalarsi. In uno studio sono stati analizzati i dati contenuti in migliaia di cartelle elettroniche di pazienti per identificare nuovi fattori di rischio (Fig. 1)<sup>4</sup>.

La capacità di ricavare "nuova conoscenza" dalle correlazioni presenti nei dati assume una valenza determinante quando si devono analizzare database con milioni di record e centinaia di variabili.

### Biologia dei sistemi e scienze "omiche": un nuovo paradigma nello studio degli organismi viventi

La biologia dei sistemi, che solo fino a pochi anni fa era un concetto abbastanza vago, sembra rappresentare il nuovo paradigma nello studio del funzionamento degli organismi viventi. È una disciplina che analizza le funzioni biologiche e i meccanismi che regolano le dinamiche delle reti intra- e intercellulari, facendo ricorso a competenze e strumenti ingegneristici e informatici.

La biologia dei sistemi comprende tutte le scienze definite "omiche", le quali, analizzando gruppi di molecole biologiche – come ioni, acidi nucleici, proteine ed enzimi – provenienti da campioni biologici, studiano con una visione d'insieme: i geni e le loro funzioni (con la genomica); i trascritti del DNA, ovvero l'RNA (con la trascrittica); le proteine (con la proteomica) e i metaboliti



**Figura 1.**

Il *Machine Learning* applicato all'analisi delle cartelle elettroniche può aiutare a identificare fattori di rischio o elementi predittivi per il diabete tipo 2 (da <http://www.scp.org/news/2016/02/16/57470/new-research-finds-surprising-type-2-diabetes-links/>).

presenti nell'organismo (con la metabolomica). È una visione olistica in base alla quale si cerca di comprendere, con un approccio integrato, principi operativi di livello più elevato, che nel loro insieme definiscono la biologia dei sistemi. L'obiettivo è di trovare risposta a domande biologiche con gerarchie complesse (come per esempio: patogenesi, storia naturale e prognosi di una malattia). Vengono utilizzate tecniche definite "ad alto rendimento" (*high throughput*: generano grandi moli di dati) come l'analisi genetica comparativa (basata su Microarray) o di sequenziamento del DNA (*Next Generation Sequencing techniques*, NGS) o strumenti computazionali che possono analizzare dati di migliaia di molecole/campioni. Per avere un'idea della quantità di dati elaborati, si pensi che un singolo genoma umano contiene circa 3,2 miliardi di coppie di basi azotate.

La confluenza fra l'evoluzione delle biotecnologie e lo sviluppo informatico, oltre a creare un fulcro che ha generato innumerevoli scoperte in ambito medico, ha anche determinato un nuovo modo di fare ricerca, in cui c'è una fortissima integrazione fra le competenze di biologi molecolari, bioinformatici, ingegneri e medici specialisti del campo in esame <sup>5</sup>.

Nell'area della diabetologia, con queste nuove tecniche, si è evidenziato come i complessi processi fisiopatologici alla base dei T1D (diabete tipo 1), T2D e GDM siano causati da perturbazioni nell'espressione genica, che portano ad alterazioni dei processi fisiologici dei tessuti coinvolti nell'omeostasi del glucosio. Anche l'interazione fra fattori ambientali e varianti genetiche ed epigenetiche sta rivelando nuovi ambiti d'indagine. La complessità del sistema è acuita dal fatto che il contributo relativo di ciascun componente, rispetto all'espressione genica collegata alla patogenesi del diabete, è fortemente individuale: la comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti a queste interazioni è cruciale per poter sviluppare nuove strategie di prevenzione e

cura personalizzate. Con questi presupposti si stanno moltiplicando gli studi che, con l'ausilio di strumenti di analisi predittiva e *Machine Learning*, cercano di tracciare gli eventi molecolari attraverso "strati" d'informazioni biologiche, per risolvere il complesso puzzle dell'eziologia del diabete (Fig. 2) <sup>6</sup>.

## Nuove frontiere nella prevenzione e nella gestione del diabete

### Diabete e genomica

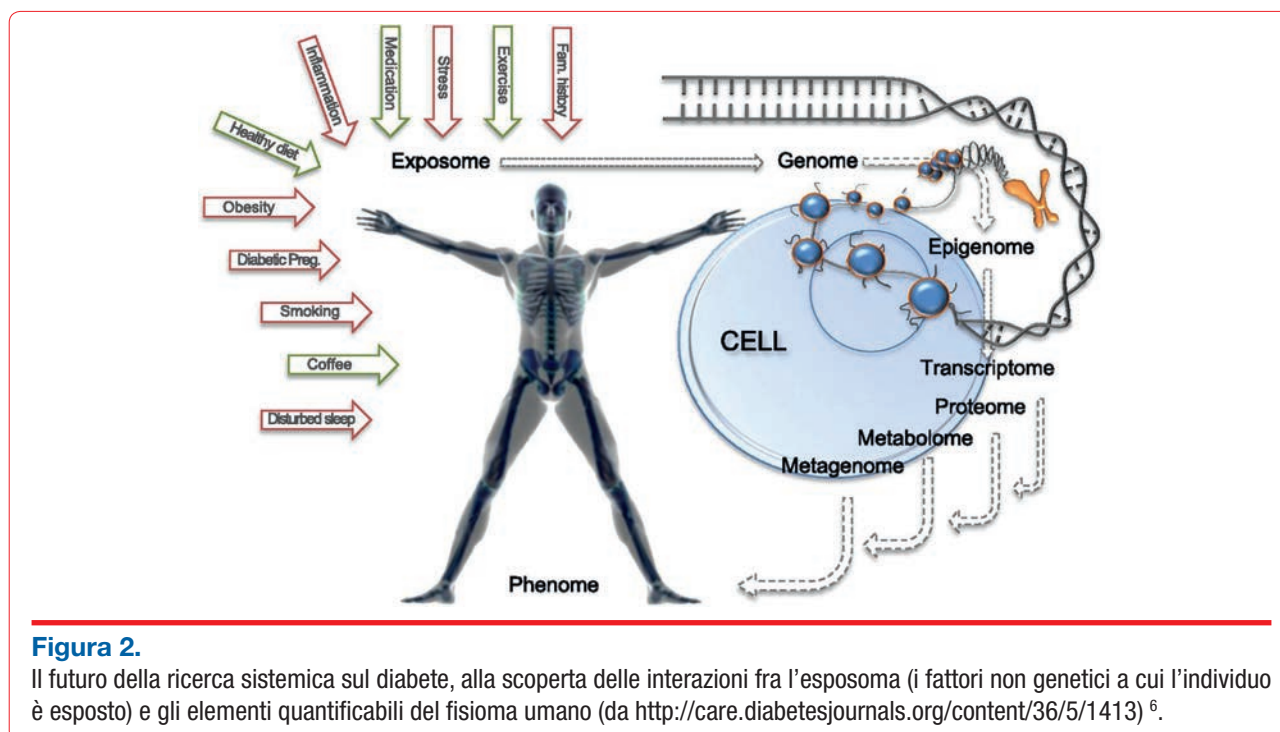
Le nuove tecniche di analisi del genoma e delle interazioni nelle espressioni geniche stanno delineando con sempre maggior precisione i contributi dei geni nella patogenesi del diabete.

Nel T1D, a oggi, sono state identificate più di 57 regioni, o loci di suscettibilità, associate alla malattia e, in un nuovo studio in fase di prepubblicazione, si suggerisce la presenza di 5 nuove regioni, oltre a 17 nuove varianti (SNPs: polimorfismi a singolo nucleotide) a carico delle 57 regioni già censite <sup>7</sup>.

Per il T2D, fino a poco tempo fa, si conoscevano 76 loci. Era stato anche rilevato, però, che quasi nessuna di queste variazioni era presente fra gli afroamericani, fra i quali l'incidenza del T2D è quasi doppia rispetto agli euroamericani. Poi, in un recentissimo studio, sono stati mappati ben 111 loci aggiuntivi, di cui 93 sono comuni agli afroamericani e agli europei, e 18 sono specifici degli europei <sup>8</sup>.

Altri studi, basati sulla tecnica GWAS (*Genome Wide Association Study*, ovvero studi di associazione sull'intero genoma) hanno individuato dei nuovi fattori di rischio che sembrano essere coinvolti nella patofisiologia delle complicanze micro-





vascolari. È stata inoltre individuata una mutazione genetica che presenta un effetto protettivo nei confronti di retinopatia e insufficienza renale.

### Diabete e trascrittomico

È stato analizzato il trascrittoma di pazienti diabetici (T1D, T2D, e GDM) per individuare le firme di espressione genica di ciascun tipo di diabete. I risultati hanno evidenziato che i profili di espressione genica sono specifici per ciascuna delle tre patologie, anche se il profilo del GDM è molto più vicino a quello del T1D rispetto a quello del T2D.

Inoltre, osservando l'influenza dei geni coinvolti in varie funzioni biologiche, si è osservato che i geni indotti possono essere raggruppati in 5 macro-categorie di funzioni (sviluppo degli organismi multicellulari, trasduzione del segnale, risposta allo stress, processi di differenziazione delle cellule, processi del sistema immunitario), mentre i geni repressi fanno riferimento a 3 categorie di processi biologici (regolazione dei processi metabolici, processi di biosintesi, processi di trascrizione)<sup>9</sup>.

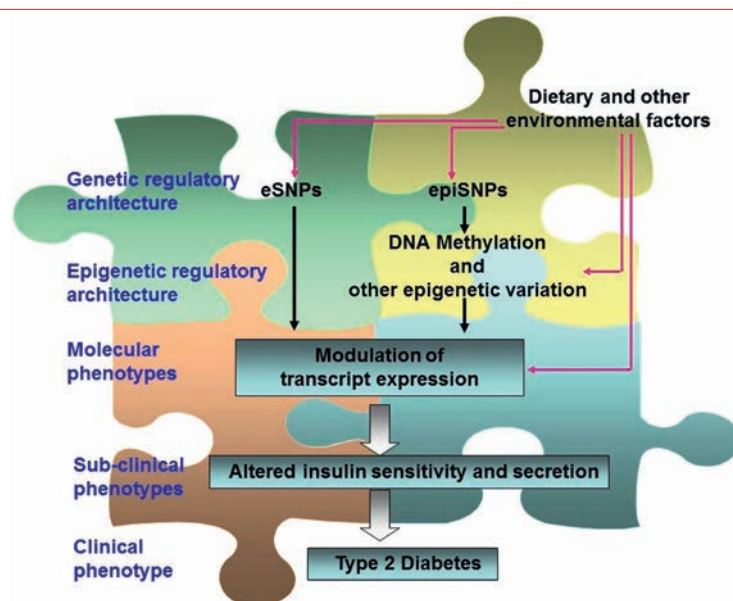
Uno studio dell'*American Diabetes Association* integra gli aspetti di trascrittomico ed epigenomica per comprendere meglio la patogenesi del T2D col presupposto che nella vita pre- e post-natale i fattori ambientali (e anche l'alimentazione) interagiscono, nel microambiente di ciascun tessuto, con l'architettura di regolazione genetica, modulando così l'espressione genica (Fig. 3)<sup>10</sup>.

### Proteomica

Il T1D e il T2D sono patologie multifattoriali complesse collegate ad alterazioni di molti geni e dei relativi prodotti. Ma non tutte le alterazioni trascrizionali inducono variazioni proteiche: è quindi di fondamentale importanza riuscire a decodificare, oltre che l'espressione del mRNA, le variazioni delle proteine cellulari.

Nel 2013 è stato lanciato dalla HUPPO (*Human Proteome Organization*) il programma *The Human Diabetes Proteome Project* (HDPP), gestito da un consorzio che intende valorizzare il mix di risorse e competenze utili a identificare le proteine e le isoforme proteiche (forme diverse della stessa proteina che possono essere causate da SNPs, polimorfismi a singolo nucleotide) associate ai meccanismi di azione nei vari tipi di diabete. Uno dei principali obiettivi è quello di mettere a fattor comune tutti i dati in una rete condivisa dalla comunità scientifica. HDPP si è focalizzato inizialmente sulle isole di Langerhans, ponendosi anche l'obiettivo di indagare, in una fase successiva, gli altri tessuti target in cui il glucosio e i lipidi possono causare disfunzioni delle proteine. Nell'ambito di queste iniziative ci si avvarrà di nuovi strumenti di bioinformatica per scoprire gli effetti dei lipidi e del glucosio nell'insorgenza e nella progressione del diabete.

Uno dei "prodotti" di questo progetto è un database, HDPP-1000, contenente l'elenco di più di 1.000 proteine coinvolte nell'eziologia del diabete.



**Figura 3.**

Un modello causale della patogenesi del diabete 2 (da <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/63/9/2901>)<sup>10</sup>.

## Metabolomica

In una recente meta-analisi<sup>11</sup> si sono analizzate 46 pubblicazioni (27 studi trasversali e 19 studi prospettici) che evidenziano associazioni fra metaboliti e le condizioni di prediabete e T2D. Dagli studi esaminati è risultato che negli individui con T2D vi sono livelli alterati nei metaboliti di: carboidrati (glucosio e fruttosio), lipidi (fosfolipidi, sfingomieline e trigliceridi) e amminoacidi (amminoacidi ramificati, amminoacidi aromatici, glicina e glutammina).

Gli studi prospettici hanno suggerito che la concentrazione sanguigna di diversi metaboliti (esosi, amminoacidi ramificati e aromatici, fosfolipidi e trigliceridi) è associata all'incidenza di prediabete e di T2D. Maggiori concentrazioni di isoleucina, leucina, valina, tirosina e fenilalanina sono associate a un maggior rischio di T2D. Glicina e glutammina presentano invece un'associazione inversa: alla patologia vengono collegate minori concentrazioni di queste sostanze.

La meta-analisi conclude che l'utilizzo di tecnologie *high-throughput* nell'analisi metabolomica ha consentito di affermare che particolari concentrazioni di diversi tipi di amminoacidi presenti nel sangue sono associabili al rischio di sviluppare il T2D.

## Bibliografia

<sup>1</sup> <http://www.corriere.it/video-articoli/2017/03/29/che-cos-machine-learning-cos-computer-diventano-intelligenti/586d16f8-148d-11e7-a7c3-077037ca4143.shtml>

<sup>2</sup> <https://www.technologyreview.com/s/604087/the-dark-secret-at-the-heart-of-ai/>.

<sup>3</sup> <http://www.rulex.ai/technology/white-papers/>.

<sup>4</sup> <http://www.scpr.org/news/2016/02/16/57470/new-research-finds-suprising-type-2-diabetes-links/>.

<sup>5</sup> <http://www.biochronicles.net/news/tecnologie-omiche-e-integrazioni-dei-dati/>.

<sup>6</sup> Franks PW, Pearson E, Florez JC. *Gene-Environment and Gene-Treatment Interactions in Type 2 Diabetes. Progress, pitfalls, and prospects.* Diabetes Care 2013;36:1413-21.

<sup>7</sup> Cooper NJ, Wallace C, Burren OS, Cutler S, et al. *Type 1 diabetes genome-wide association analysis with imputation identifies five new risk regions.* bioRxiv preprint first posted online Mar. 24, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/120022>.

<sup>8</sup> Lau W, Andrew T, Maniatis N. *High-Resolution Genetic Maps Identify Multiple Type 2 Diabetes Loci at Regulatory Hotspots in African Americans and Europeans.* Am J Hum Genet 2017;100:803-16.

<sup>9</sup> Passos GA, editor. *Transcriptomics in health and disease.* Springer 2014, p. 141.

<sup>10</sup> Das SK. *Integrating transcriptome and epigenome: putting together the pieces of the type 2 diabetes pathogenesis puzzle.* Diabetes 2014;63:2901-3.

<sup>11</sup> Guash-Ferrè M, Hruby A, Toledo E, et al. *Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes Care 2016;39:833-46.

## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



### NGS, microarray e GWA sono:

- tecnologie di *predictive analytics* che applicano l'intelligenza artificiale alla genomica
- biotecnologie definite *high throughput* perché generano grossi volumi di dati, successivamente analizzati con software di bioinformatica
- strumenti di *machine learning* in grado di mappare il genoma
- tecniche di analisi delle variazioni genetiche basate su sistemi bioinformatici definiti *high throughput*

### Lo studio della proteomica nel diabete indaga:

- l'espressione del mRNA nelle varie forme di diabete
- quali, fra le possibili alterazioni trascrizionali collegate alla patologia, inducano anche variazioni proteiche
- le firme di espressione genica nei vari tipi di diabete
- in che modo il glucosio e i lipidi possano causare disfunzioni delle proteine

### La metabolomica applicata allo studio del diabete:

- suggerisce che nel prediabete e nel T2D i metaboliti di carboidrati e amminoacidi sono sempre più elevati rispetto ai gruppi di controllo
- cerca di individuare i metaboliti dei carboidrati collegati alla patologia diabetica
- cerca di capire se le alterazioni del metabolismo dei carboidrati rappresentino un fattore di rischio nel T2D
- cerca di capire il collegamento fra il diabete e determinate alterazioni nei livelli di specifici metaboliti

### L'analisi di tipo predittivo:

- si basa su strumenti biotecnologici che comprendono le scienze "omiche"
- si basa su strumenti informatici in grado di individuare i fattori di rischio di una patologia
- si basa su strumenti in grado di individuare i collegamenti fra diversi fattori, indicando anche la probabilità con cui quei fattori possono presentarsi congiuntamente
- si basa su strumenti in grado di simulare come, modificando opportunamente alcuni fattori, si può migliorare l'output di un sistema



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

# Inizio della terapia insulinica nel setting della Medicina Generale: quando il modello organizzativo diviene terapeutico

Simone Quintana

SIMG, Sezione di Modena  
simone.quintana88@gmail.com

## Introduzione

Le linee guida nazionali<sup>1</sup> e internazionali sono concordi nell'affermare che la terapia iniettiva con insulina è di fondamentale importanza nella cura del diabete mellito tipo 2, tuttavia viene spesso iniziata con ritardo nonostante sia in grado di permettere un raggiungimento precoce ed un mantenimento duraturo dei target glicemici terapeutici.

Le ragioni di questo fenomeno sono complesse e riguardano aspetti legati ai professionisti sanitari (titubanze nell'iniziare una terapia che potenzialmente espone al rischio di ipoglicemie, scarsa familiarità clinica con gli schemi di inizio e di titolazione della posologia), aspetti legati ai pazienti (resistenza psicologica all'inizio di una terapia iniettiva di lunga durata, timore di perdita di qualità di vita), aspetti legati all'organizzazione e all'amministrazione dei sistemi sanitari di base e specialistici.

In un recente articolo pubblicato sul *British Medical Journal*<sup>2</sup> sono riportati i risultati di un trial controllato randomizzato condotto in Australia nel *setting* della medicina generale che ha valutato l'efficacia di un nuovo modello organizzativo della pratica clinica a supporto dell'inizio della terapia con insulina.

## Riassunto dei metodi e dei risultati dello studio stepping up<sup>2</sup>

### Criteri di inclusione, esclusione, durata dello studio e randomizzazione

Sono stati arruolati pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 e  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  (58 mmol/mol) nei precedenti 6 mesi, in terapia antidiabetica orale al massimo dosaggio o pazienti nei quali il medico di medicina generale ritenesse opportuno iniziare la terapia insulinica. Sono invece stati esclusi i pazienti diabetici ultraottantenni, o con  $GFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o incapaci di esprimere un consenso informato o affetti da malattie complesse debilitanti (cure palliative oncologiche, malattie cardiache instabili, disabilità mentali severe).

Lo studio è stato condotto in 74 *general practice* della Victoria, Australia, ed è stato osservato un follow-up di 12 mesi sui 266 pazienti inclusi; l'unità di randomizzazione per l'assegnazione al gruppo di intervento è stata la singola *practice*, questo per limitare il *selection bias*.

### Intervento, controllo e analisi dei risultati

Le *practice* randomizzate al gruppo di intervento hanno applicato il modello di cura "Stepping Up"<sup>3</sup> che consiste nell'agevolare l'inizio della terapia insulinica attraverso:

1. una formazione *ad hoc* del medico di medicina generale e dell'infermiere professionale della *practice* sugli aspetti tecnici e relazionali utili a gestire l'introduzione della terapia insulinica nel paziente diabetico; nel modello in studio gli infermieri, successivamente alle indicazioni terapeutiche del curante, conducono l'educazione del paziente per quanto riguarda gli aspetti pratici della nuova terapia iniettiva, affrontano i dubbi e le domande più frequenti grazie alla formazione iniziale specifica condotta da personale specialistico;
2. l'adozione di un protocollo guida standard per iniziare e titolare la terapia con insulina in uno schema basal-bolus, raggiunto con passaggi gradualmente (circa 2 unità per volta) basati sulla glicemia capillare a digiuno del mattino, per l'insulina glargine, e sulle glicemie postprandiali, per l'insulina glulisina.

Nelle *practice* randomizzate al gruppo di controllo sono invece state fornite le linee guida aggiornate sulla gestione della patologia diabetica. È stata condotta un'analisi *Intention To Treat*.

**Tabella I.** Endpoint primario e secondari del trial "Stepping Up model of care" (da Furler et al., 2017, mod.)<sup>2</sup>.

	<b>Stepping up Model of care</b>	<b>Gruppo di controllo</b>	<b>Efficacia del trattamento (95% IC); p value</b>
Endpoint primario: variazione HbA <sub>1c</sub> % fra baseline e follow-up	Baseline 8,7% (8,1-9,7) Follow-up 7,4% (6,9-8,2) Variazione -1,3	Baseline 8,5% (8-9,6) Follow-up 8,0% (7,1-9) Variazione -0,6	-0,6 (-0,9-0,3); p < 0,001
Endpoint secondario: n° di pazienti in trattamento insulinico al follow-up	105/151 (69,5%)	25/115 (21,7%)	OR 8,3 (4,5-15,4); p < 0,001
Endpoint secondario: n° di pazienti a target al follow-up (HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%)	54/151 (35,8%)	24/115 (20,9%)	OR 2,2 (1,2-4,3); p 0,02

Furler et al, autori dello studio, affermano che questo trial abbia dimostrato che nell'ambito della medicina generale è possibile, sicuro ed efficace proporre l'inizio della terapia con insulina ai pazienti diabetici di tipo 2 non a target glicemico; la conduzione dell'inizio della terapia nell'ambiente familiare degli ambulatori dei loro medici di medicina generale rappresenta un indubbio valore aggiunto e agevola la transizione alla terapia iniettiva. Inoltre, tutto il protocollo valorizza molto la figura professionale dell'infermiere, risorsa già diffusamente presente nel contesto della medicina generale ma probabilmente non impiegata al massimo delle sue potenzialità educative e di supporto nella gestione del paziente cronico.

## Discussione e Take Home Message

Il diabete, caratterizzato da un elevato peso epidemiologico attuale e futuro, rappresenta un modello di patologia cronica che suggerisce una revisione dell'organizzazione della medicina generale e, in senso lato, degli equilibri delle cure primarie. Essendo ormai incontrovertibile il beneficio derivato da un precoce e duraturo mantenimento dei valori glicemici terapeutici, le innovazioni nei sistemi di cura e di presa in carico dei pazienti in grado di ottenere questi risultati non possono essere più procrastinate.

Dal punto di vista clinico, lo studio Stepping Up propone una rivalutazione della terapia insulinica del diabete di tipo 2 che è, forse erroneamente, considerata unicamente di squisita competenza specialistica. Probabilmente, la medicina generale può e deve farsene carico a patto che si concretizzino tre precise presupposti:

- aggiornamento ed approfondimento culturale circa le indicazioni, tecniche e modalità di educazione del paziente sulla terapia da parte dei professionisti sanitari delle cure primarie (medici di medicina generale ed infermieri);
- adozione di un modello organizzativo profondamente integrato e multi professionale, dove le competenze cliniche e terapeutiche del medico trovano nelle competenze professionali



dell'infermiere una loro continuazione operativa, specialmente nell'ambito dell'educazione ed *empowerment* del paziente;

- condivisione ed applicazione di protocolli terapeutici sicuri ed efficaci basati su evidenze scientifiche, sufficientemente flessibili per poter essere adattati alle esigenze del singolo paziente.

Nella realtà della medicina generale italiana è possibile una declinazione pratica del modello di cura esaminato in questo articolo, tuttavia esistono alcuni ostacoli.

Da un punto di vista clinico esiste la necessità di rimodulare i timori circa l'utilizzo dell'insulina nella terapia del paziente con diabete mellito tipo 2: le insuline odierne, basali e rapide-ultrarapide, possiedono una maneggevolezza che ne rendono sicuro l'utilizzo, specialmente se vengono utilizzate secondo schemi che guidano le modifiche posologiche necessarie alla titolazione della dose terapeutica. Ad esempio, lo schema del modello Stepping Up prevedeva l'inizio della terapia con 10 UI di insulina glargine alla sera da modificare di 2 UI, in più o in meno, in base alla media della glicemia mattutina a digiuno delle tre giornate successive alla somministrazione; stabilizzati i valori glicemici a digiuno, lo schema prevedeva l'introduzione di insulina glulisina al pasto che registrava i valori più elevati a 2 ore. Durante lo studio non si sono verificate ipoglicemie; è importante sottolineare però, che per ogni cambiamento posologico il paziente aveva piena libertà di contattare ed essere accolto dall'infermiera dell'ambulatorio, formata nel rassicurare e guidare i pazienti in un virtuoso processo di empowerment. Il ruolo che viene attribuito all'infermiere dell'ambulatorio di cure primarie del trial è molto importante, infatti fornisce educazione terapeutica ed assistenza professionale oltre che tecnica. In riferimento a questo e pensando alla realtà italiana, occorre sottolineare che questa risorsa professionale non è ancora ubiquitaria e alcune soluzioni percorribili per questo aspetto organizzativo e gestionale sono un ulteriore sviluppo delle medicine di gruppo, o di rete, ed il consolidamento delle agevolazioni economico-contrattuali per l'assunzione di personale infermieristico da parte del medico di medicina generale. Tuttavia, come suggerito dagli stessi autori dell'articolo, la sola presenza delle risorse professionali non è sufficiente se non viene parallelamente ridefinito l'ambito di azione, e dunque di responsabilità, fra le cure primarie e la medicina specialistica. Probabilmente, per far fronte efficacemente alla mole epidemologica del diabete e, più in generale, delle patologie croniche più frequenti, la medicina generale italiana deve acquisire o riacquisire alcune competenze cliniche e terapeutiche, riservando la collaborazione con le cure specialistiche per i casi ad elevata complessità. Sarebbe inoltre necessario dare pieno avvio al processo di integrazione e sviluppo della figura del medico di medicina generale con particolare interesse, risorsa che sarebbe altresì preziosa in una ridefinizione di cure di primo e secondo livello.

In conclusione, il modello di cura diventa terapeutico solo se può contare su medici ed infermieri di medicina generale aggiornati da un punto di vista culturale e ben organizzati da un punto di vista professionale.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> AMD SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*. [www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it)
- <sup>2</sup> Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. *Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial*. *BMJ* 2017;356:j783.
- <sup>3</sup> Furler JS, Young D, Best J, et al. *Can primary care team-based transition to insulin improve outcomes in adults with type 2 diabetes: the stepping up to insulin cluster randomized controlled trial protocol*. *Implement Sci* 2014;9:20.

# Gestione del Paziente Diabetico con Cronicità e Comorbidità

**Damiano Parretti, Alessandra Medolla**

*Medici di Medicina Generale, SIMG*

## Obiettivi

- Programmare un percorso opportuno in paziente affetto da patologia cronica in caso di scompenso della stessa
- Gestione della polifarmacoterapia in paziente complesso
- Dimostrare la necessità di un approccio generalista adeguato che assicuri una gestione olistica del paziente complesso

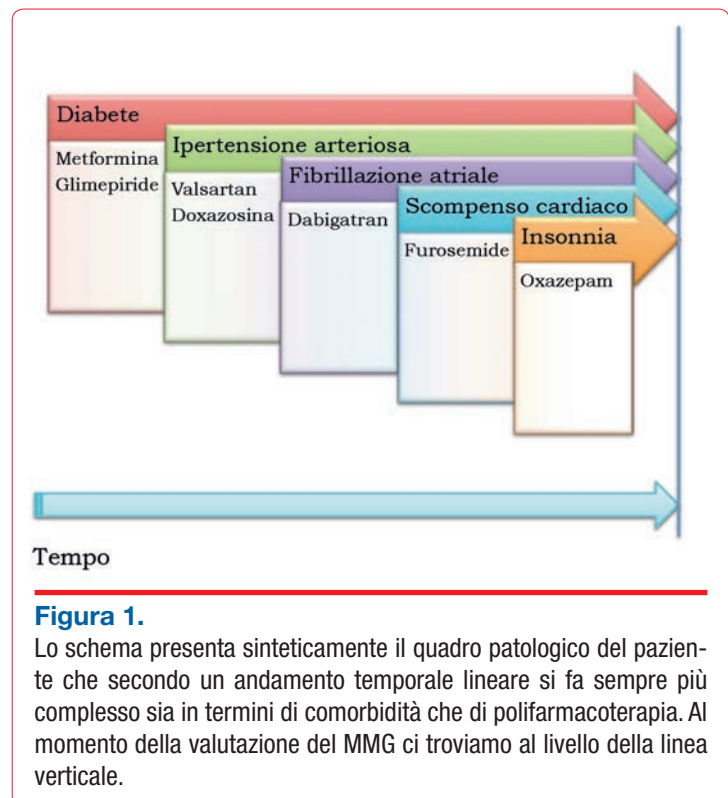
Giancarlo ha 82 anni, non fuma, è affetto da 25 anni da diabete mellito tipo 2 in trattamento dall'epoca della diagnosi con metformina 500 mg x 2/die, a cui è stata aggiunta circa 10 anni fa, a causa di un controllo metabolico non ottimale, glimepiride 2 mg/die.

Negli ultimi anni i valori di emoglobina glicata si sono attestati intorno al 6,8-7%.

È portatore di ipertensione arteriosa in trattamento con valsartan 160 mg/die e doxazosina 5 mg/die, con controllo non ottimale dei valori di pressione arteriosa, anche a causa di una saltuaria discontinuità terapeutica. In precedenza aveva assunto in associazione preconstituita valsartan + idroclorotiazide, ma il diuretico tiazidico era stato sospeso per l'insorgenza di valori di uricemia di 8 mg/dl.

Il paziente assume inoltre oxazepam 15 mg la sera ormai da anni.

Circa 2 anni fa è stata evidenziata a un controllo clinico di routine una fibrillazione atriale per la quale è stato sottoposto a ulteriori accertamen-



Tempo

**Figura 1.**

Lo schema presenta sinteticamente il quadro patologico del paziente che secondo un andamento temporale lineare si fa sempre più complesso sia in termini di comorbidità che di polifarmacoterapia. Al momento della valutazione del MMG ci troviamo al livello della linea verticale.

## Indirizzo per la corrispondenza

DAMIANO PARRETTI  
parretti.damiano@simg.it

ALESSANDRA MEDOLLA  
alessandra.medolla@gmail.com

ti (ecocardiogramma) che hanno evidenziato una dilatazione atriale sx. Per questo motivo è stata iniziata una terapia anticoagulante orale con dabigatran 150 mg x 2/die.

Un anno fa, a causa di dispnea e edemi declivi, si è sottoposto a controlli clinici che hanno evidenziato la presenza di uno scompenso cardiaco per cui sono state aggiunte in terapia 2 compresse/die di furosemide 25 mg. Dopo questo aggiustamento la sintomatologia dispnoica è regredita e sono scomparsi gli edemi (Fig. 1).

## Primo step

Si reca dal medico di medicina generale (MMG) per la ricomparsa di coxalgia bilaterale causata da una grave artrosi, che persiste ormai da 15 anni e che Giancarlo si è rifiutato di trattare chirurgicamente quando le sue condizioni di salute lo permettevano.

Il paracetamolo che assumeva nelle fasi di riacutizzazione non basta più a controllare la sintomatologia, e il medico lo sostituisce con un'associazione preconstituita di paracetamolo 500 mg e codeina 30 mg, da assumere alla dose di 3 compresse/die.

Forse anche a causa del dolore ribelle, la pressione arteriosa misurata in ambulatorio è di 160/90 mmHg, per cui il medico invita il paziente a ripresentarsi il giorno dopo per un nuovo controllo, e prescrive anche esami ematobiochimici di controllo.

### Perché il medico prescrive un oppiaceo?

- Per la complessità della farmacoterapia di Giancarlo l'oppiaceo risulta essere il farmaco con rischio di interazione più basso.
- Il controllo del sintomo è fondamentale per garantire la qualità della vita del paziente.

### Perché il MMG non propone un approfondimento diagnostico e una visita specialistica per risolvere la causa del problema?

- Giancarlo presenta importanti comorbilità cardiovascolari che non rendono sicuro l'approccio chirurgico.

## Secondo step

Nonostante gli appuntamenti dati a Giancarlo, questo non si ripresenta dal medico per la verifica dei valori della pressione arteriosa e del controllo del dolore, né effettua gli esami prescritti, ma invece si reca da un ortopedico di sua fiducia che prescrive etoricoxib 90 mg/die + paracetamolo 1000 mg 3/die, e che al tempo stesso esegue 2 infiltrazioni intra articolari di uno steroide a distanza di pochi giorni.

Dopo un mese Giancarlo si ripresenta dal MMG, scusandosi di non essere tornato. Il motivo era stato che riteneva non efficace la terapia da lui prescritta e di sua iniziativa si era rivolto a un ortopedico.

Il motivo del ritorno all'ambulatorio è invece la ricomparsa di dispnea ed edemi agli arti inferiori, oltre a una contrazione della diuresi.



**Figura 2.**

Una delle sfide più difficili che ci si trova ad affrontare nel caso di un paziente così complesso è gestire problemi intercorrenti, come in questo caso il dolore, senza alterare il fragile equilibrio. Curare il singolo sintomo senza considerare l'insieme espone il paziente a rischio di interazione farmacologica e allo scompenso delle patologie croniche di base.

All'esame obiettivo vengono rilevati fini rantoli nei campi medio basali ed edemi degli arti inferiori, SaO<sub>2</sub> 86% in aa.

Il MMG prescrive l'aggiunta alla sua terapia di altri 25 mg di furosemide e consiglia la sospensione immediata di etoricoxib. Fa eseguire in urgenza esami ematobiochimici che evidenziano una creatininemia di 2,7 mg/dl (vs ultimo controllo 1,4 mg/dl) con GRF 24 ml/min, una glicemia basale di 280 mg/dl e una emoglobina glicata di 8,8% (vs 6,6% ultimo controllo) (Fig. 2).

### Giancarlo torna dal MMG dopo un mese con sintomi e segni di uno scompenso cardiaco e metabolico. Poteva il MMG intervenire in maniera più efficace sul dolore prescrivendo anche lui un FANS sotto il suo controllo?

I coxib e in genere tutti i FANS sono controindicati nei soggetti ipertesi non a target e nei pazienti con cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco

### Dato il peggioramento della funzione renale come si modifica la terapia?

Rivalutazione terapia antidiabetica, anticoagulante e diuretica

## Terzo step

Si riscontra un marcato peggioramento della funzione renale e del controllo metabolico del diabete.

Il medico sospende metformina e glimepride e inizia terapia insulinica che dopo gli aggiustamenti iniziali viene definita con:

insulina aspart 4 U +10 U +10 U e Insulina Detemir 18 U la sera. Sospende l'utilizzo di dabigatran sostituendolo con warfarin. Rimodula la terapia diuretica secondo la necessità.

#### È condivisa la scelta terapeutica?

- La scelta della terapia insulinica è motivata dall'insufficiente controllo metabolico e dalla ridotta funzione renale, per la quale la metformina può essere non raccomandabile; al tempo stesso è stata rimossa dalla terapia glimepride, farmaco utilizzato da molto tempo ma che può produrre effetti secondari per il paziente.
- La riduzione della funzione renale a valori di GFR < 30 ml/min impone anche la sospensione della terapia con dabigatran: l'eliminazione del farmaco avviene per via renale all'80%, per cui un filtrato glomerulare ridotto a valori < 30 ml/min determina un maggior rischio di sanguinamento ("controindicazione", come riportato dalle linee guida)<sup>3</sup>.

### Quarto step

Dopo due mesi la funzione renale è migliorata (creatinina 1,8 mg/dl), l'esame obiettivo cardiologico risulta nella norma, i livelli di pressione arteriosa sono normali. La ripresa dell'utilizzo di un oppiaceo insieme al paracetamolo, con il paziente adeguatamente informato sui rischi dei farmaci antinfiammatori, ha migliorato la sintomatologia dolorosa (Fig. 3).

### Sintesi

Com'è noto l'utilizzo dei FANS in un paziente anziano in polifarmacoterapia può innescare una serie di eventi legati agli effetti negativi. La presenza contemporanea di diabete mellito, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e dolore cronico è piuttosto comune nella popolazione anziana essendo l'artrosi una delle condizioni croniche più diffuse in Italia con una prevalenza attuale del 16,4%<sup>2</sup>.



**Figura 3.**

Il paziente diabetico è un unico sistema estremamente composto in cui la patologia di base è in equilibrio con altri aspetti. Garantire una buona qualità della vita senza sbilanciare il sistema è compito del MMG.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Brater DC. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase -2-selective inhibition*. Am J Med 1999;107(Suppl 1):65-70.
- <sup>2</sup> <http://www.epicentro.iss.it/problemi/MuscoloScheletriche/epidItalia.asp>.
- <sup>3</sup> Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association. *Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace 2015;17:1467-507.

## Diabete e Vaccinazioni



<http://www.diabete-rivistamedia.it/diabete-vaccinazioni-un-video-paziente/>

Angelo Crescenti, Umberto Alecci

*Medici di Medicina Generale, SIMG Messina*

- ✓ Il soggetto diabetico è particolarmente suscettibile a contrarre infezioni per una diminuzione della funzionalità del sistema immunitario. Il diabetico deve essere vaccinato per l'influenza stagionale, per l'infezione pneumococcica, per l'herpes zoster ed effettuare ogni 10 anni il richiamo del tetano + difterite + pertosse. I vaccini sono sicuri con scarsi effetti indesiderati e/o avversi.
- ✓ Nella prevenzione vaccinale antinfluenzale sono disponibili vari vaccini: split, intradermico, sub-unità, adiuvato con MF59, virosomale. La vaccinazione si effettua da metà ottobre a fine dicembre. Nel diabetico è preferibile utilizzare l'adiuvato (MF59) che dà una maggiore risposta immunitaria rispetto ai vaccini convenzionali e un profilo di tollerabilità migliore.
- ✓ La vaccinazione anti-pneumococcica indirizzata ai soggetti diabetici si avvale dei vaccini 13-valente e 23-valente. Si raccomanda l'utilizzo del vaccino coniugato PCV-13 che offre una migliore risposta immunitaria con lievi effetti indesiderati locali e quasi mai sistemici. Si può completare la vaccinazione somministrando il 23-valente dopo 1 anno dal 13-valente.
- ✓ La vaccinazione contro l'Herpes Zoster è offerta gratuitamente nei soggetti diabetici che abbiano superato i 50 anni di vita. Il vaccino riduce il 65% dei casi di nevralgia post-erpetica e circa il 50% di tutti i casi clinici di zoster. Si effettua in un'unica somministrazione e può essere co-somministrato con altri vaccini. Gli studi clinici e quelli real-life hanno confermato dati di efficacia e un buon profilo di sicurezza.
- ✓ In conclusione occorre promuovere il counselling vaccinale e la pratica vaccinale nei soggetti diabetici, in quanto i vaccini sono efficaci e sicuri e in grado di prevenire molte malattie infettive e le loro complicanze. Le vaccinazioni risultano essere tra gli interventi quelli con il miglior rapporto costo/efficacia con guadagno di salute individuale e collettiva e sicura diminuzione della spesa per il SSN.



TUTTO DIABETE



NOTIZIE DAL MONDO  
DEL FARMACO



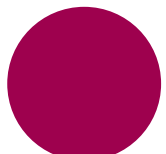
NOTIZIE DAL MONDO  
DELLA DIAGNOSTICA



NOTIZIE DAL MONDO  
DEI DEVICE



FOCUS



# Analisi farmacoeconomica del trattamento con SGLT2 inibitori

La sempre più ampia disponibilità di opzioni terapeutiche ha certamente migliorato la qualità di vita del paziente diabetico, ma ha anche indotto dubbi sulla sostenibilità dei costi della terapia farmacologica: la soluzione, semplice e sorprendente, consiste nel considerare i costi del trattamento piuttosto che il solo costo dei farmaci. La pubblicazione dello studio EMPA-REG<sup>1</sup>, randomizzato in doppio cieco e controllato contro placebo condotto su 7.020 pazienti con diabete tipo 2, che ha analizzato gli effetti a lungo termine di empagliflozin in aggiunta alla terapia anti-diabetica standard sulla morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti con diabete tipo 2 a elevato rischio di eventi CV, ha evidenziato per la prima volta la possibilità di modificare con un farmaco ipoglicemizzante la comorbilità e la mortalità del paziente diabetico. Il trattamento con empagliflozin ha infatti ridotto l'endpoint primario dello studio, un composito di tre MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), del 14% ( $p = 0,0382$ ) rispetto al gruppo di controllo. L'incidenza cumulativa di mortalità CV, nel gruppo trattato con empagliflozin ha presentato una diminuzione del 38% ( $p < 0,0001$ ), i ricoveri per scompenso cardiaco si sono ridotti del 35% ( $p = 0,0017$ ) e anche la mortalità per tutte le cause è calata del 32% ( $p = 0,0001$ ). Inoltre, empagliflozin ha ridotto del 39% il rischio di insorgenza o peggioramento di nefropatia rispetto a placebo, in soggetti con diabete tipo 2 e malattia CV accertata. Per quanto concerne gli esiti clinici, empagliflozin ha prodotto una riduzione dell'emoglobina glicata paragonabile alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti, senza aumentare il rischio di ipoglicemia, ha ridotto il peso e la pressione arteriosa e determinato un piccolo aumento di colesterolo LDL e HDL. I farmaci della terapia anti-diabetica a cui è stato associato empagliflozin sono stati principalmente: metformina (74%), sulfaniluree (42%) e insulina (48%). La durata media del trattamento è stata di 2,6 anni e il periodo di osservazione globale del trial è stato di 3,1 anni. Restava il quesito se i benefici osservati rappresentino un effetto specifico della molecola o siano espressione di un effetto di classe e inoltre, considerata la preponderanza di pazienti macroangiopatici nello studio EMPA-REG, se gli effetti osservati siano applicabili anche a una popolazione diabetica non selezionata. La recentissima pubblicazione dello studio real-world CVD-Real<sup>2</sup> ha risposto in maniera inequivocabile a questa domanda. Lo studio si è tenuto in sei paesi (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito) e i dati sono stati raccolti tramite segnalazioni mediche, registri territoriali e ospedalieri, registri nazionali. Obiettivo primario: comparare il rischio di scompenso cardiaco (SC) tra pazienti avviati al trattamento con SGLT-2 inibitori e quelli trattati altre terapie ipoglicemizzanti; obiettivo secondario valutare il rischio di morte per tutte le cause nei due gruppi. L'analisi è stata effettuata impiegando la metodica del *propensity score matching*, i dati analizzati per singolo paese e successivamente raggruppati in maniera pesata. Dopo il *matching* sono risultati 154.528 pazienti per ciascuno dei due gruppi; nel gruppo degli SGLT2

Enrico Torre

Direttore SSD Endocrinologia,  
Diabetologia e M. Metaboliche ASL 3 genovese

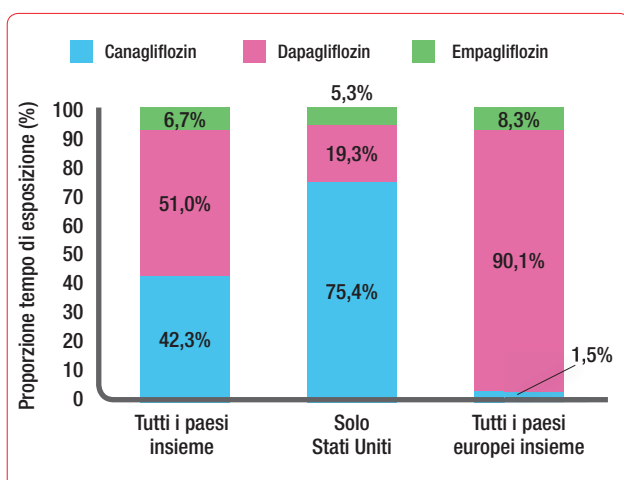
---

## Parole chiave

SGLT2 Inibitori  
Costi  
Sostenibilità

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

ENRICO TORRE  
torre.enrico@gmail.com



**Figura 1.**

Distribuzione di impiego dei diversi SGLT2 inibitori nello studio CVD-Real.

inibitori la preponderanza di tempo di esposizione è stata per canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin del 53%, 42% e 5% rispettivamente, distribuiti nei diversi paesi come in Figura 1.

La durata media di follow-up per SC è stata di 239 giorni nel gruppo con SGLT2 inibitori e di 211 giorni nel gruppo con trattato con altri ipoglicemizzanti, con una incidenza globale di SC pari a 0,51/100 pz/anno (peraltro in linea con i dati di letteratura) e un Hazard Ratio di 0,61 (95% IC 0,51-0,73;  $p < 0,001$ ) a favore del gruppo trattato con SGLT2 inibitori, dato non a caso sovrapponibile a quello evidenziato dallo studio EMPA-REG dopo correzione per prevalenza di popolazione. Simili sono risultate anche le evidenze relative a mortalità e alla combinazione dei due eventi, il tutto senza riscontri di significative eterogeneità fra i diversi paesi. Pertanto, da questo ampio studio multinazionale è emerso che i benefici osservati con empagliflozin nel noto studio randomizzato possono essere considerati come effetto di classe, in quanto applicabili su una ampia popolazione valutata nella pratica quotidiana. La disponibilità di alternative terapeutiche quali gli SGLT2i che, oltre a garantire un buon controllo glicemico, siano in grado di rallentare l'evoluzione della malattia e delle sue complicanze costituisce uno strumento di fondamentale importanza per tenere sotto controllo i costi della malattia. Il presente lavoro sviluppa pertanto un'analisi economica di confronto dei costi dei principali trattamenti adottabili nel paziente con diabete tipo 2 al fine di individuare gli eventuali vantaggi economici del trattamento con SGLT2 inibitori, espressi in termini di riduzione dei costi diretti a carico del Sistema Sanitario Nazionale; è stato infine considerato il beneficio aggiuntivo ricavabile inglobando anche i costi indiretti. In conseguenza della distribuzione percentuale dell'impiego delle diverse molecole nello studio CVD-Real, che vede una prevalenza schiacciante

per il dapagliflozin nel pool dei paesi europei, questo modello di analisi dei costi prende ad esempio tale farmaco.

## Materiali e metodi

La tecnica di valutazione economica impiegata è l'analisi di minimizzazione dei costi, condotta adottando la prospettiva del SSN e considerando scelte terapeutiche equivalenti per efficacia ipoglicemizzante, come da studi di registrazione di prodotto. L'analisi ha focalizzato l'attenzione sulla comparazione dei costi di trattamento con dapagliflozin, (10 mg/die), vs gliclazide (60 mg/die), in add-on a metformina (per dapagliflozin, considerando l'associazione preconstituita). Nel modello sono stati inseriti anche i costi di pioglitazone (30 mg/die), alogliptin (in quanto DPP4 inibitore con minor costo di rimborso per il SSN), Abasaglar® (20 UI /die), analogo rapido (7 x 3 UI/die). Il modello si propone di stimare i costi diretti totali associati ai trattamenti posti a confronto e individuare, sulla base di questi, i potenziali benefici economici ottenibili per il SSN in caso di impiego di dapagliflozin, in virtù degli outcome clinici favorevoli degli SGLT2 inibitori su ipoglicemie, sulle complicanze CV e in ultimo, se non altro per il minor impatto sui costi spalmati, su quelle renali. Alla simulazione a costi diretti sono stati poi aggiunti i costi indiretti, al fine di considerare l'impatto del farmaco sui costi reali per la popolazione. I costi diretti considerati nell'analisi corrispondono alle risorse consumate nel fornire le prestazioni sanitarie e a quelle impiegate per contrastare gli eventuali effetti negativi derivanti dai diversi trattamenti; i costi indiretti inseriti fanno riferimento, invece, ai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa. Non sono stati deliberatamente considerati gli outcome sulla sopravvivenza emersi nello studio.

## Descrizione del modello

Il modello, sviluppato in Microsoft Excel®, prevede la simulazione di più scenari, partendo dal presupposto che il trattamento di base di ogni scelta terapeutica sia la metformina. Per la stima dei costi diretti e indiretti totali nel modello sono state considerate le seguenti voci di costo:

- costo del farmaco (con aghi, se iniettabile);
- costo dell'automonitoraggio glicemico;
- costi diretti e indiretti delle ipoglicemie;
- costi diretti e indiretti dei ricoveri per scompenso;
- costi diretti e indiretti per l'endpoint composito MACE (*Major Adverse Cardiac Events*);
- costi diretti e indiretti della dialisi;
- eventuali costi e guadagni accessori (effetti sul consumo di altri farmaci).

L'implementazione del modello con le voci di costo indicate e le frequenze relative agli eventi in analisi è avvenuta facendo

**Tabella I.** Elementi per la definizione del costo dei farmaci in analisi.

Farmaco	Dosaggio	Posologia (cp/die)	N. somm.	Pr. finale (€) 1 cpr/1 UI
Metformina	1000 mg	2		0,0607
Pioglitazone	30 mg	1		0,357
Gliclazide	30 mg	2		0,1133
Dapagliflozin + metformina	12,5 mg/1000 mg	1		1,15
Alogliptin + metformina	12,5 mg/1000 mg	1		0,949
Abasaglar	100 UI/ml (3 ml)	20	1	0,0448
Analoghi rapidi	100 UI/ml (3 ml)	7	3	0,0233

riferimento a dati provenienti dalla letteratura scientifica. Per la valorizzazione economica sono stati considerati i costi diretti sanitari, secondo la prospettiva del SSN, mentre la valutazione dei costi indiretti è stata effettuata dal punto di vista della società. Per quanto riguarda il costo dei farmaci è stato considerato il prezzo di listino e, quando disponibile, è stato adottato il prezzo del prodotto equivalente meno costoso. Il prezzo dei farmaci innovativi è stato calcolato al costo della distribuzione diretta, per cui va tenuto presente che nel caso della Distribuzione Per Conto ASL (DPC) andrà considerato un aggravio che varia dai 50 ai 70 euro/pz/anno a seconda delle Regioni.

### Costo dei farmaci e dell'automonitoraggio glicemico

Il costo diretto annuo del farmaco è stato ricavato sulla base del dosaggio, della posologia e del numero di somministrazioni previsti per ciascun prodotto secondo gli standard di pratica clinica, come da Tabella I, dove per prezzo finale s'intende il prezzo pagato dalle ASL comprensivo di tutti gli sconti di legge. Dapagliflozin e alogliptin sono stati successivamente computati scontando il costo della metformina già associata.

Per la valorizzazione del costo totale annuo dell'automonitoraggio (Tab. II) sono stati considerati il numero di controlli settimanali, il costo medio del pungidito e quello delle strisce, considerando l'ultima base di asta Consip (€ 0,35), prezzo, questo, inferiore alla media nazionale effettiva. Dal costo è stata scontata la quantità di strisce concedibili per il trattamento con sola metformina, considerata trattamento di base per tutte le opzioni. Per la frequenza raccomandata, partendo dalle linee guida SID-AMD, abbiamo espresso una media delle diverse indicazioni.

### Costi associati agli eventi ipoglicemici

Per quanto riguarda i costi diretti, si è scelto di considerare l'impatto delle sole ipoglicemie severe, con necessità di intervento ospedaliero. I costi indiretti sono stati invece considerati sia per le ipoglicemie severe, che per le moderate. Per ciascun farmaco in analisi il costo diretto e indiretto annuo/paziente dovuto a evento ipoglicemico è stato ricavato combinando il costo medio per paziente con l'incidenza di eventi connessa a ciascun farmaco<sup>5</sup> (Tab. III). Il costo diretto medio annuo per evento severo è stato considerato pari a € 1911<sup>6</sup>. Per metformina, pioglitazone e dapagliflozin l'incidenza di evento ipoglicemico severo è approssimabile allo zero, mentre i maggiori valori si riscon-

**Tabella II.** Costo totale annuo del monitoraggio.

Farmaco	N. controlli/sett	Pungidito (€)	Pr. strisce gara (€)	Costo tot. annuo (€)
Metformina	1	0,0145	0,35	19
	<i>N. controlli aggiuntivi rispetto alla metformina</i>	<i>Pungidito (€)</i>	<i>Pr. strisce gara (€)</i>	<i>Costo tot. annuo (€)</i>
Pioglitazone	0	0,0145	0,35	0
Gliclazide	3	0,0145	0,35	54,6
Dapagliflozin	0	0,0145	0,35	0
Alogliptin	0	0,0145	0,35	0
Abasaglar	7,5	0,0145	0,35	136,5
Analoghi rapidi	23	0,0145	0,35	418,6

**Tabella III.** Frequenza e costi degli eventi ipoglicemici.

Farmaco	Incidenza % moderata pz/anno	Incidenza % severa pz/anno	CD moderato* costo/ev medio (€)	CD severo costo/ev medio (€)	CI severi (€)	CI moderati Costo/ev medio (€)	CI moderati (€)	CD severi (€)	CD anno totale (€)	CI anno totale (€)
Metformina	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Pioglitazione	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Gliclazide	0,220	0,012	-	1911	22,17	45,30	9,97	11,08	22,17	21,05
Dapagliflozin + metformina	0,014	-	-	1911	-	45,30	0,63	-	-	0,63
Alogliptin + metformina	0,070	0,002	-	1911	3,71	45,30	3,17	1,85	3,71	5,02
Abasaglar	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64
Analoghi rapidi	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64

CD: costi diretti; CI: costi indiretti; \* I costi diretti dell'evento ipoglicemico moderato non sono stati considerati rilevanti.

trano per la terapia insulinica (0,1180) e gliclazide (0,0116), comportando un costo diretto annuo paziente rispettivamente di € 225,5 e € 22,2. Per quanto concerne il costo indiretto, per le ipoglicemie severe è stato supposto pari al 50% di quello diretto, mentre per le ipoglicemie moderate è stato ricavato a partire dal costo indiretto per evento di € 45,3<sup>7</sup>, sulla base delle frequenze previste per ciascun farmaco. Le ipoglicemie moderate indotte da metformina, pioglitazione e dapagliflozin presentano impatti economici risibili (inferiori a 1 €/pz/anno).

### Costi associati a SC

Lo SC rappresenta la principale causa di ricovero per il paziente diabetico: gli SGLT2 garantiscono una riduzione delle frequenze di eventi attesi e quindi un risparmio. Considerando il costo diretto medio del ricovero per scompenso in Italia di € 8488<sup>8</sup> e quello indiretto di € 6918<sup>8</sup>, sulla base dell'incidenza media evento per paziente/anno di 0,51% e della riduzione di frequenze attese nei diabetici cardiopatici pari a 0,39, ricavata dai risultati dello studio CVD-Real<sup>2</sup>, è risultato un vantaggio annuo per paziente di € 16,88 in termini di costi diretti e di € 13,8 per quanto riguarda i costi indiretti.

### Costi associati all'endpoint composito MACE

La letteratura ha evidenziato un maggior rischio di eventi CV nella terapia con sulfaniluree<sup>9</sup>. Combinando i dati di costo diretto medio annuo/paziente per MACE e per la riabilitazione, è stata ricavata una spesa pari a € 161,4 in caso di trattamento con gliclazide, sulla base del maggior valore di frequenze attese

(0,0089) rispetto agli altri ipoglicemizzanti; mentre per i costi indiretti è stato stimato un valore di € 80,70, corrispondente al 50% dei costi diretti.

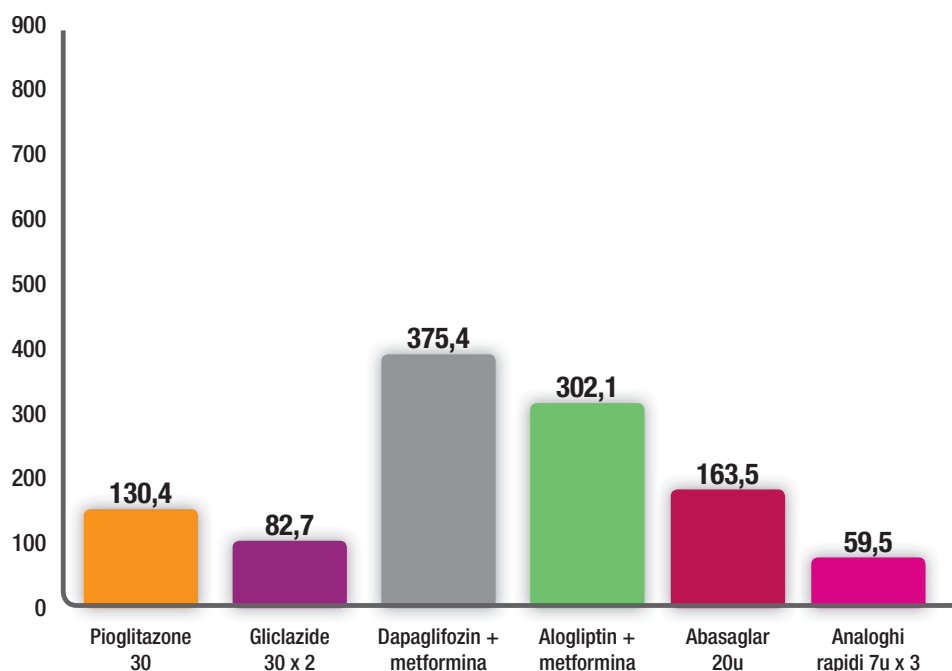
### Costi associati alla dialisi

Il costo medio diretto annuo/paziente della dialisi in Italia è stato stimato di circa € 41.000, considerando i costi sostenuti per emodialisi (€ 43.800) e dialisi peritoneale (€ 29.800), con una percentuale di impiego rispettivamente dell'80% e del 20%<sup>10</sup>. Considerata una prevalenza di soggetti diabetici nefropatici del 17% fra i 5 e 25 anni dalla diagnosi, considerato che dallo studio EMPA-REG è emersa una diminuzione dell'incidenza di eventi dello 0,3%<sup>11</sup>, corrispondente a una riduzione di frequenze attese a 5 anni di malattia dello 0,051%, preso atto della sussistenza di uno stretto effetto di classe da parte degli SGLT2 inibitori, come emerso dal CVD-Real<sup>2</sup>, si può dedurre il risparmio ottenibile dalla terapia con SGLT2 inibitori. Applicando un fattore di correzione su 4 anni di trattamento (durata di EMPA-REG), risulta un risparmio annuo/paziente per il SSN di € 10,43, come espressione del ritardo nell'accesso al trattamento dialitico. Tale beneficio economico potrebbe risultare molto maggiore impiegando il farmaco in pazienti con filtrato < 60, indipendentemente dal ridotto effetto sulla glicemia.

### Eventuali costi e guadagni accessori

Il costo per la gestione delle eventuali infezioni genitali (costo terapia con clotrimazolo) è risultato irrilevante (€ 0,23 an-





**Figura 2.**  
Costo diretto annuo/paziente *del solo farmaco*.

nuo/paziente), al contrario, è risultato di interesse il risparmio annuo in termini di costi diretti sanitari per la riduzione della terapia anti-ipertensiva (spesso aggiuntiva a ACE inibitore già prescritto), ricavato a partire dal costo medio giornaliero/paziente (terapia con doxazosina o amlodipina) di €0,228 e dalla prevalenza di diabetici ipertesi (58,6%, come da dati Annali AMD).

## Risultati

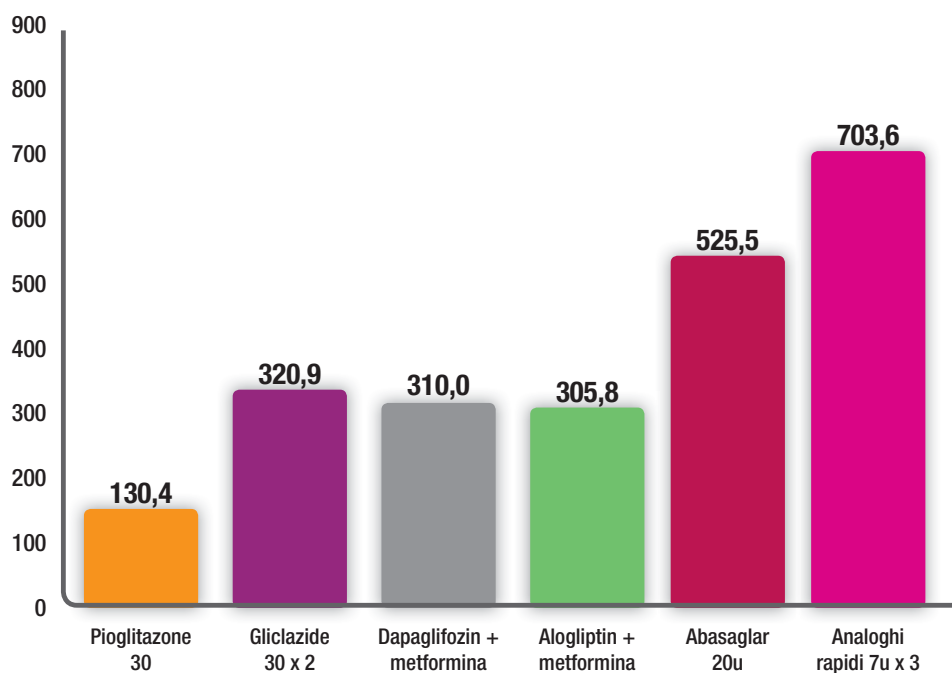
In Figura 2 è riportato il costo diretto annuo del solo farmaco: da questo punto di vista la scelta più economica sembra essere l'analogo rapido, seguito dalla gliclazide. Passando però dai costi diretti del solo farmaco a quelli diretti totali annui (Fig. 3), il trattamento con dapagliflozin, comprensivo del vantaggio economico dato dalla combinazione preconstituita con metformina (€ 43,3), è risultato il più vantaggioso dopo il pioglitazone, che presenta però un effetto opposto sul peso, con un costo diretto totale anno di € 310, inferiore a quello di gliclazide (€ 320,9), pressappoco isocosto rispetto ad alogliptin-metformina (€ 305,8) e molto inferiore agli € 525,5 previsti per l'analogo basale biosimilare e agli € 703,6 dell'analogo rapido. Sui costi diretti totali di gliclazide hanno inciso negativamente gli effetti del farmaco sugli outcome CV, per la maggiore fre-

quenza attesa di IMA rispetto agli altri farmaci in analisi, con un onere aggiuntivo di € 161,40 pz/anno compresa la riabilitazione. Il costo diretto totale degli analoghi rapidi, invece, è stato influenzato principalmente dal costo diretto dell'auto-monitoraggio glicemico (€ 418,6) e dal costo di gestione delle ipoglicemie (€ 225,5).

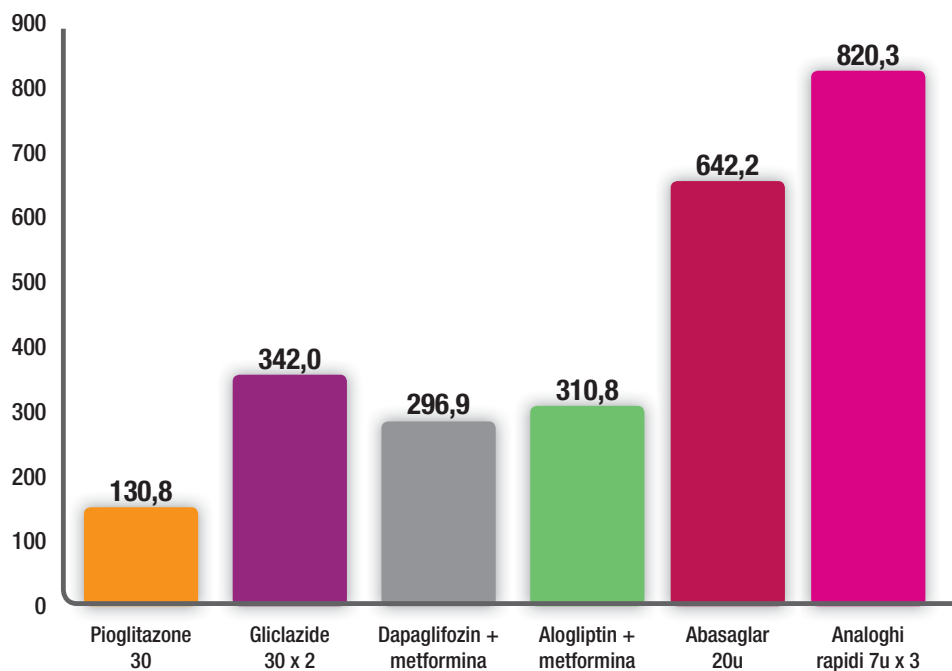
Nell'ottica di focalizzare l'attenzione sulla prospettiva del SSN, i risultati sin qui presentati hanno considerato i soli costi diretti. Considerando uno scenario di costo totale, comprensivo di costi diretti e indiretti, l'entità dei vantaggi economici ottenibili dalla terapia con empagliflozin risulta ancora maggiore (Fig. 4).

## Conclusioni

L'analisi di minimizzazione dei costi ha consentito di individuare i potenziali vantaggi in termini di riduzione dei costi diretti e totali ottenibili dalla somministrazione della terapia combinata dapagliflozin-metformina. I costi del diabete sono destinati ad aumentare con una velocità maggiore rispetto alla spesa sanitaria globale. La disponibilità di alternative terapeutiche, quali gli SGLT2 inibitori, in grado di agire positivamente non solo sul controllo della patologia diabetica, ma anche su quello delle complicanze associate rappresenta pertanto un valore aggiunto non solo sanitario ma anche economico.



**Figura 3.**  
Costo *diretto* totale annuo/paziente.



**Figura 4.**  
Costo *totale* (diretti+indiretti) annuo/paziente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- <sup>2</sup> Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs*. The CVD-REAL Study Circulation 2018;6.
- <sup>3</sup> Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. *The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: the population-based CI-NECA-SID ARNO Diabetes Observatory*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:944-50.
- <sup>4</sup> Veronese G, Marchesini M, Forlani G, et al. *Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:345-51.
- <sup>5</sup> Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. *prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with Type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies*. PLoS One 2015;10:e0126427.
- <sup>6</sup> Veronese G, Marchesini M, Forlani G, et al. *Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:345-51.
- <sup>7</sup> Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, et al. *Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections: results of the HYPOS-1 study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:209-16.
- <sup>8</sup> Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial*. Eur Heart J 2016;37:1526-34.
- <sup>9</sup> Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. *Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality*. Diab Res Clin Pract 2016;117:39-47.
- <sup>10</sup> Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, et al. *I costi socio-sanitari dell'insufficienza renale cronica*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011;12:21-8.
- <sup>11</sup> Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2016;375:323-34.

# Diabete tipo 2: nuovi farmaci e riduzione del rischio cardiovascolare

**Alessandro Scorsone, Gabriella Saura,  
Mattia Fleres, Lucia Spano, Vito Aiello,  
Davide Brancato, Anna Di Noto,  
Francesca Provenzano, Vincenzo Provenzano**

*ASP Palermo, P.O. Civico Partinico,  
Centro di Riferimento Regionale Diabetologia  
e Impianto Microinfusori*

## Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2  
Rischio Cardiovascolare**

## Indirizzo per la corrispondenza

ALESSANDRO SCORSONE  
E-mail: alexscorsone@gmail.com

## Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DM2) è una patologia sempre più in incremento nel mondo, a prevalenza sempre maggiore. Nonostante esista la possibilità terapeutica di impiegare diversi farmaci, sia in monoterapia (in dipendenza anche della precocità d'impiego, della durata del diabete e/o dell'età della persona) che in associazione, spesso il controllo glicemico ottimale, a lungo termine, non viene raggiunto. Se anche assumiamo come identica la capacità dei diversi farmaci antidiabetici di ridurre i livelli di glucosio, non è ipotizzabile, alla luce delle recenti acquisizioni, che tutti possiedano lo stesso ruolo, positivo, di riduzione della mortalità cardiovascolare (CV). Nella scelta della terapia antidiabetica (le linee guida esistenti appaiono diversificate) vanno considerati fattori quali fragilità del paziente, età, presenza di complicanze del diabete, quali soprattutto l'insufficienza renale o eventi CV già presenti, che rendono peculiare dal punto di vista terapeutico l'approccio al singolo soggetto con DM2 per via di fattori condizionanti l'aderenza alla terapia (incremento di peso, effetti avversi, assunzione di più farmaci contemporaneamente, ecc.) e la sua sicurezza (peggioramento della funzione renale, rischio di nuovo evento CV in soggetto ad alto rischio o già in prevenzione secondaria, ecc.). Lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di migliorare il controllo glicemico già in monoterapia e di ridurre il rischio CV appare quindi il gold standard della ricerca.

## Meccanismi di azione

Gli inibitori dei cotrasportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2 inhibitors o SGLT2i) rappresentano l'ultima classe di farmaci ipoglicemizzanti e agiscono in modo indipendente dall'azione insulinica. Bloccano il riassorbimento del glucosio filtrato in corrispondenza del tubulo renale prossimale, con effetto finale glicosurico soprattutto in condizioni di elevati livelli di glucosio ematico, migliorando il controllo glicometabolico (riduzione della HbA<sub>1c</sub>) con minore insorgenza di ipoglicemie. Sono in grado inoltre di esercitare, sebbene indirettamente, ma non per questo meno efficaci, alcune azioni metaboliche quali la riduzione di peso, per via della deplezione calorica (1 g glucosio = 4 kcal), l'aumentato uptake periferico del glucosio e riduzione della insulino-resistenza. La riduzione della glucotossicità che si viene a realizzare agisce nel senso della preservazione della funzione beta-cellulare pancreatica.

La riduzione dei valori pressori appare anch'essa indipendente dalla semplice inibizione-riassorbimento renale di glucosio. Nei modelli sperimentali di diabete non trattato il riassorbimento del sodio a livello tubulare appare aumentato e la minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare attivano un segnale di trasduzione che equivale a riduzione del volume plasmatico, incre-

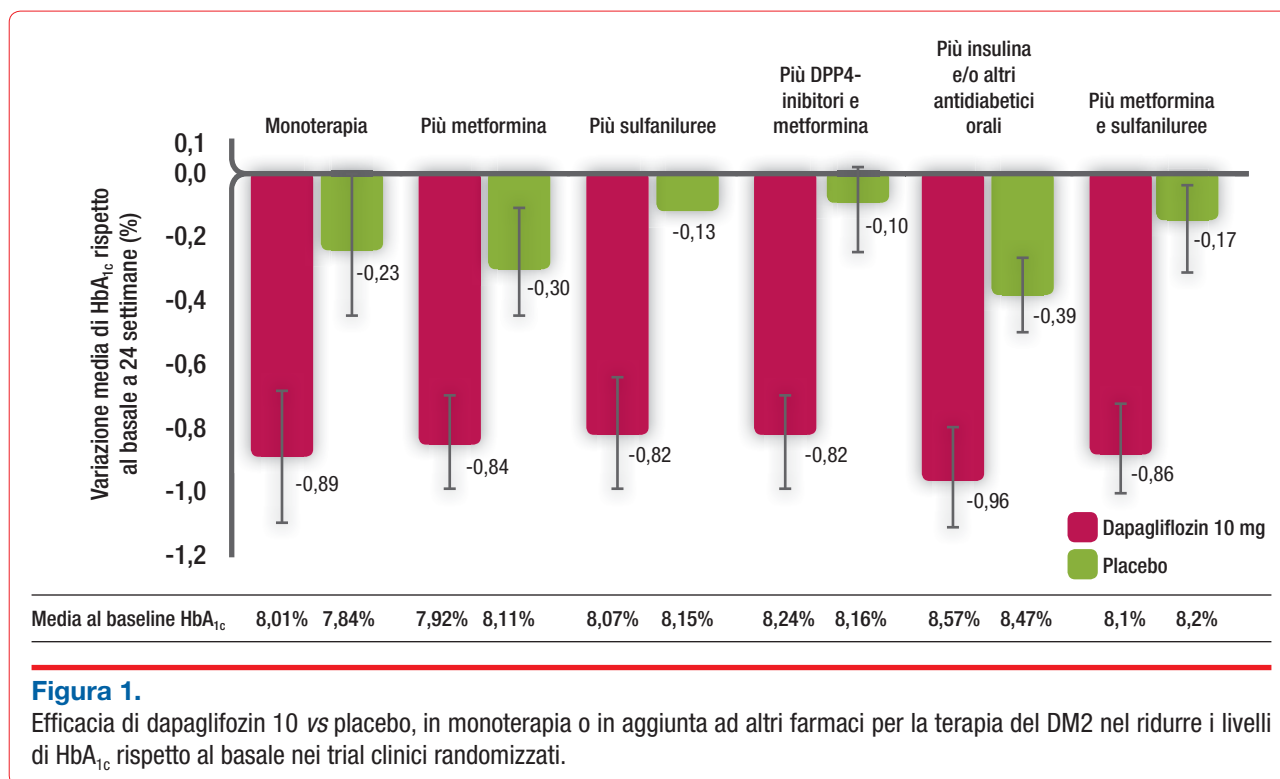
mento della pressione intraglomerulare e iperfiltrazione finale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2i riducendo il riassorbimento di sodio riportano indietro i meccanismi a cascata, di cui prima, invertendoli. Allo stato attuale tre molecole appartenenti alla famiglia degli SGLT2i sono presenti in Italia: empaglifozin, dapaglifozin, canaglifozin. Sebbene condividano, quale effetto di classe, la loro selettività per il cotrasportatore SGLT2, nei confronti dell'altro cotrasportatore SGLT1 (espresso soprattutto nel tratto gastrointestinale, nel muscolo scheletrico, nel cuore e, in quantità minore, nel rene) è differente (empaglifozin > 1:2500, dapaglifozin > 1:1200, canaglifozin > 1:414).

Le caratteristiche farmacocinetiche degli SGLT2 inibitori mostrano una notevole biodisponibilità orale, un'emivita lunga e tale da consentirne la somministrazione orale in unica dose giornaliera con un basso indice di accumulo, nessun metabolismo attivo e una ridotta escrezione renale.

## Efficacia terapeutica e funzione renale

L'efficacia terapeutica di dapaglifozin è stata verificata da diversi studi di cui alcuni randomizzati (RCTs) altri del tipo "real life". Nei RCTs l'impiego di dapaglifozin, a 24 settimane, si è dimostrato in grado di ridurre dello 0,84% e dello 0,96% l'HbA<sub>1c</sub> se aggiunto alla metformina o all'insulina rispettivamente, mentre

negli studi spontanei dello 0,80% e dell'1,16%. Lo stesso dicasi per il peso (RCTs 2,9 kg vs 1,6 kg per metformina e insulina, studi spontanei rispettivamente 2,5 vs 4,6 kg) e per la pressione arteriosa sistolica (RCTs 5,1 mmHg vs 6,7 mmHg per metformina e insulina, studi spontanei rispettivamente 2,3 mmHg). Gli stessi effetti sono stati rilevati anche negli studi in cui l'impiego di dapaglifozin è avvenuto in aggiunta ad altri farmaci per il DM2 (Fig. 1). La riduzione dell'iperglicemia da parte di dapaglifozin nei soggetti con DM2 e funzione renale normale o lievemente ridotta non appare alterata nei due gruppi di soggetti. Negli RCTs in cui è stata impiegata in aggiunta all'usuale terapia in coloro i quali (DM2) avevano un filtrato glomerulare stimato (eGFR) tra 30 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> non si è assistito ad alcuna azione significativa di riduzione della HbA<sub>1c</sub> (a 24 settimane) vs placebo, a differenza di quanto è stato osservato per il peso e la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Appare evidente come nei soggetti DM2 con insufficienza renale cronica di grado moderato (30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eGFR) dapaglifozin non sia in grado di migliorare il controllo glicemico, ma in grado di ridurre il peso corporeo e la pressione arteriosa. Gli effetti collaterali rilevati e riportati negli studi riguardano le infezioni micotiche dei genitali esterni e non sono a maggior appannaggio dei soggetti con malattia renale cronica rispetto alla popolazione globale. Nei trial randomizzati in cui sono stati impiegati gli SGLT2i l'insorgenza di una pielonefrite si è sempre dimostrata rara e mai





esclusiva di un singolo braccio di trattamento. Dapaglifozin alla dose di 10 mg al dì (40) si associa a un lieve incremento della creatinemia rispetto al placebo, soprattutto nei soggetti con eGFR da 30 a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alla valutazione basale. La deplezione volumetrica e gli eventi avversi renali sono stati osservati nei soggetti con concomitante assunzione di diuretici, anziani e insufficienza renale di grado moderato (ad alto rischio). In tutti i trial in cui sono stati osservati il farmaco non è stato tuttavia sospeso.

Dall'analisi globale dei dati provenienti dagli studi clinici randomizzati e spontanei ne deriva che dapaglifozin ha un'azione simil-diuretica in grado di ridurre la pressione arteriosa in aggiunta agli effetti benefici sul controllo glicemico rispetto al placebo. Ne emerge inoltre un potenziale effetto renoprotettivo attraverso la riduzione dell'iperfiltrazione renale associata al diabete mellito e dell'ipertrofia tubulare.

## Effetti sulla mortalità CV

Nei modelli sperimentali di diabete non trattato si assiste a un incremento del riassorbimento del sodio a livello tubulare, con minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare. Si attiva così un segnale di traduzione che equivale a una riduzione del volume plasmatico, incremento della pressione intraglomerulare e iperfiltrazione fi-

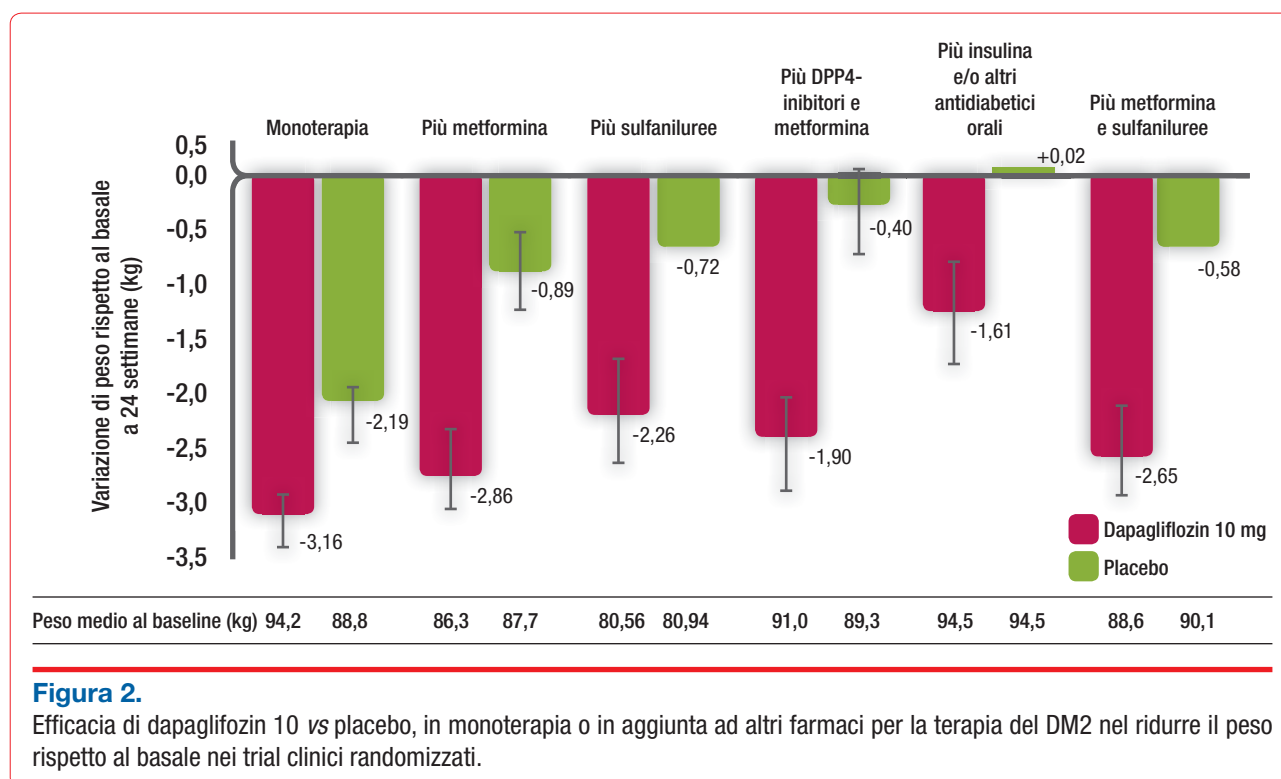
nale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2 agiscono riducendo il riassorbimento di sodio riportando indietro i meccanismi a cascata invertendoli. Gli inibitori degli SGLT2 sono in grado di modificare il rischio CV (MACE e mortalità CV) nei soggetti diabetici ad alto rischio CV.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME è stato condotto su 7020 diabetici con pregressa malattia CV e ha evidenziato come l'aggiunta di empaglifozin alla terapia standard determini una riduzione del 14% dei MACE, una riduzione del 35% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC), del 32% di mortalità per tutte le cause e del 38% del tasso di morte da cause CV.

I dati pubblicati dal recente CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) hanno dimostrato una riduzione simile della mortalità CV.

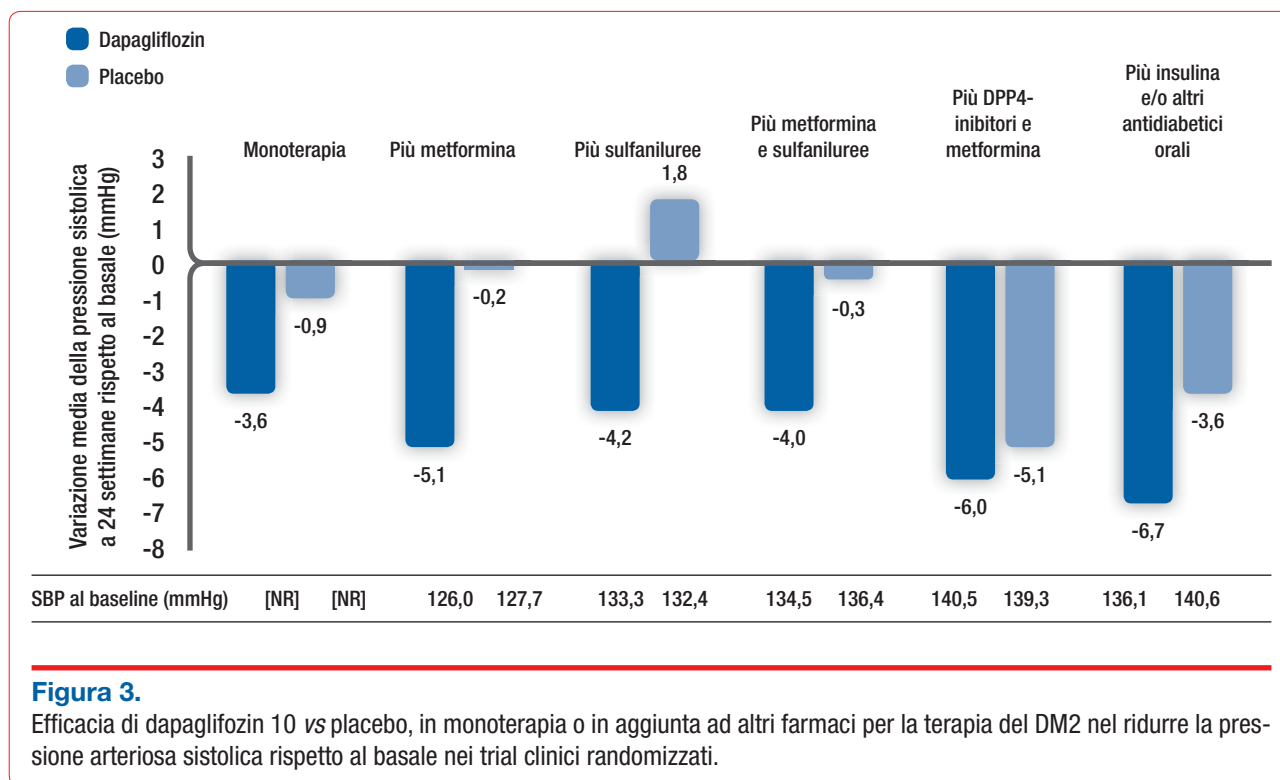
L'impiego di dapaglifozin (10 mg al dì) in uno studio che raccoglieva i dati provenienti da cinque RCTs si è dimostrato in grado, nei soggetti diabetici tipo 2 di età media di 64 anni, durata del diabete di circa 14 anni, HbA<sub>1c</sub> alla valutazione basale pari a 8% circa, per il 50% in classe NYHA (*New York Heart Association*) ≥ II, di ridurre sia l'HbA<sub>1c</sub>, sia il peso sia la pressione arteriosa, in assenza di eventi CV compositi, che ricorso all'ospedalizzazione per SC.

In un altro studio, avente come obiettivo quello di determinare il tasso di SC e morte CV, di tipo retrospettivo, multicentrico (*Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on*



**Figura 2.**

Efficacia di dapaglifozin 10 vs placebo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci per la terapia del DM2 nel ridurre il peso rispetto al basale nei trial clinici randomizzati.



*SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs*), denominato “The CVD REAL Study”, sono stati studiati 309.056 soggetti con DM2 che avevano iniziato per la prima volta una terapia con glifozina o altro farmaco ipoglicemizzante (154.528 soggetti per gruppo di trattamento). I dati provenivano da sei nazioni (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito). Al fine di ridurre i biases di selezione e assegnazione del trattamento presenti in uno studio osservazionale fu impiegata la tecnica statistica del *propensity score matching* (PSM). I dati provenivano da segnalazioni mediche, cartelle dei MMG o ospedaliere, e registri nazionali stimandone il tasso di rischio di ospedalizzazione per SC o morte CV o entrambi (87% dei soggetti non affetto da CVD al basale).

Nei soggetti diabetici esaminati per l’endpoint primario (SC) il 53% era in terapia con canagliflozin, il 42% con dapagliflozin, e il 5% con empagliflozin. Dopo l’analisi PSM sono stati presi in esame 309.056 pazienti in terapia iniziale con SGLT-2i o altri farmaci antidiabetici (154.528 soggetti per ognuno dei due gruppi).

Nell’analisi primaria sull’insorgenza di SC sono stati riscontrati, globalmente, 961 eventi di SC con un follow-up di 190,164 persone-anno (tasso incidenza [IR] 0,51/100 persona/anno). Dei 215.622 soggetti diabetici negli USA, Norvegia, Svezia, Danimarca e Regno Unito il numero di morti per causa CV era pari a 1334 (IR 0,87/100 persona/anno), il numero di ospedalizzazioni

per SC e quello dei soggetti deceduti per causa CV 1983 (IR 1,38/100 persona/anno). L’impiego degli inibitori SGLT2 vs altri ipoglicemizzanti orali era associato a un minor tasso di ospedalizzazione per SC (HR 0,61; 95% IC 0,51-0,73;  $p < 0,01$ ) morte (HR 0,49; 95% IC 0,41-0,57;  $p < 0,001$ ) o entrambi (HR 0,54; 95% IC 0,48-0,60,  $p < 0,001$ ) in assenza di un test di eterogeneità significativa per nazione (Clinical Trial Registration. URL: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/UniqueIdentifier/NCT02993614); Unique Identifier: NCT02993614).

## Conclusioni

I trial sulla mortalità CV più recenti hanno evidenziato come nei soggetti con DM2 ad altro rischio CV con evento CV già noto molecole come gli inibitori degli SGLT2 o gli incretino-mimetici rappresentino una terapia non più strettamente diabetologica ma parallelamente “cardiologica” il cui effetto, non sempre di classe, e quindi uguale allo stesso modo per tutti i farmaci anche se appartenenti alla stessa famiglia, è in grado di influenzare positivamente sia la mortalità globale, che quella per eventi singoli quali IMA o ictus. Non è del tutto chiaro, ed è differente per classe di farmaco e all’interno della stessa per tipo di farmaco, quali siano i meccanismi che stanno alla base di tale diversità di azione. Dall’analisi dei dati provenienti dagli RCTs emerge come i risultati degli studi siano applicabili ai soggetti con DM2 con malattia CV e come tale anche il ruolo sulla riduzione della

mortalità CV rispetto ad altri farmaci vada ulteriormente chiarito. I dati non possono inoltre, sebbene alcuni studi in corso ne chiariranno il ruolo (DECLARE-TIMI58, NCT01730534), essere applicati ai soggetti diabetici tipo 2 senza malattia CV nota.

### Bibliografia di riferimento

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:1409.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. *Drugs* 2012;72:2289-312.
- Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, et al. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2*. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:17-27.
- Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes*. *Drugs* 2014;74:2191-209.
- Kostev K, Pscherer S, Roland R, et al. *Changes in glycemic control and body weight after initiation of dapagliflozin or basal insulin supported oral therapy in type 2 diabetes: a primary care database study*. *J Diabetes Sci Technol* 2017:1-7.
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control*. *Kidney Int* 2014;85:962-71.
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, et al. *Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events*. *Drug Saf* 2014;37:815-29.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. *Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-62.
- Kosiborod M, Gause-Nilsson I, John Xu, et al. *Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure*. *J Diabetes Its Complic* 2017 (in press).
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study*. *Circulation* 2017.

# Diabete tipo 2 e terapia con SGLT2 inibitori

## Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia metabolica molto diffusa e temibile a causa delle sue complicanze croniche micro- e macrovascolari. L'aumento progressivo della sua prevalenza e incidenza su scala mondiale fanno sì che stia sempre più aumentando l'attenzione verso la sua cura. Come è noto il parametro più affidabile che correla con lo sviluppo delle complicanze è l'emoglobina glicosilata, il cui valore di 7% (53 mmol/mol) è ritenuto il cut-off per definire se la malattia è ben controllata. Nei pazienti giovani e senza importanti comorbidità il target diventa 6,5% (48 mmol/mol). Infatti valori persistenti oltre tale valore correlano con una elevata probabilità di sviluppare nefropatia, retinopatia, neuropatia e in misura minore ma sempre significativa, macroangiopatia. Negli ultimi anni il diabetologo ha avuto a disposizione nuove opportunità terapeutiche per portare a target di emoglobina glicata i propri pazienti. In ordine di tempo gli ultimi farmaci arrivati sono gli Inibitori SGLT2 (cotrasportatore di sodio e glucosio).

## Caso clinico "real life"

G.C. è un uomo di 54 anni affetto da Diabete tipo 2 da tempo imprecisato, complicato da macroangiopatia (stenting coronarico pregresso), di professione autista, con scarsissima compliance alla dieta, in cura presso il nostro ambulatorio dal 22 settembre 2009. In quella data il suo peso corporeo era 120 kg, la statura 190 cm, BMI = 33,2 (peso in kg/statura in m<sup>2</sup>).

In occasione della prima visita, dati i valori di emoglobina glicata di 9,8% era stato posto in terapia con glimepiride 2 mg in aggiunta alla metformina che assumeva alla dose di g x3/die.

Nei controlli successivi, incrementando la dose di glimepiride fino a 6 mg, si assisteva a una temporanea stabilizzazione dei valori di emoglobina glicata intorno a 7,5% e, dopo l'introduzione di sitagliptin, a una riduzione della stessa fino a 6,9%.

In seguito, dato il progressivo incremento ponderale (129 kg) con peggioramento di emoglobina glicata fino a 7,8%, veniva introdotta liraglutide al posto di sitagliptin, proseguendo metformina 3 g e glimepiride 6 mg/die.

Data l'inefficacia della liraglutide sui valori di emoglobina glicata e la non rimborsabilità della stessa con l'insulina (era maggio 2013), ci vedevamo costretti a sospenderla e introdurre insulina basale, proseguendo metformina e glimepiride.

Nel febbraio del 2014 un ulteriore incremento di emoglobina glicata a 8,3% con iperglicemie post-prandiali, ci induceva a sospendere glimepiride ormai inefficace, e introdurre Insulina rapida pre-prandiale, associata a metformina.

Luca Zenoni

*Dirigente Medico di Primo livello presso U.O. Medicina endocrino-metabolica, ASST Bergamo EST, Ospedale di Seriate*

## Parole chiave

Dapagliflozin  
Diabete  
Emoglobina Glicosilata

## Indirizzo per la corrispondenza

LUCA ZENONI  
zuperzen64@gmail.com

Il cambio terapeutico tuttavia induceva un ulteriore incremento ponderale fino a 130 kg e un ulteriore peggioramento del controllo metabolico.

Il 24 gennaio del 2016 ho personalmente visitato il paziente che mostrava valori di emoglobina glicata di 11,5 % e peso corporeo di 128 kg.

La funzionalità renale si manteneva nella norma, con valori di creatinina clearance 80 ml/min.

Decidevo di introdurre dapagliflozin 10 mg/die associato al regime insulinico basal bolus + metformina.

A distanza di un anno il valore di emoglobina glicata è sceso a 7% e il peso è tornato a 121 kg, ridotto quindi di 8 kg.

Il paziente si è mostrato molto soddisfatto del calo ponderale che è avvenuto in modo graduale, senza apparente sforzo da parte sua e senza il manifestarsi di eventi avversi.

## Commento

Cercare di mantenere i valori di Hb glicata in pazienti obesi, insulino resistenti e con scarsa compliance alla dieta e spesso anche alla terapia è un'attività tanto frequente, quanto complicata e spesso frustrante per il diabetologo.

Oltre alle obiettive difficoltà cliniche, il diabetologo deve anche fare i conti con le note prescrittive che a volte non vanno nella direzione di semplificare il compito terapeutico.

L'introduzione degli inibitori SGLT2, in questo caso di dapagliflozin 10 mg, in unica compressa/die, riveste un'opportunità terapeutica tanto semplice, quanto efficace in un gran numero di pazienti.



# Dapagliflozin: oltre il controllo glicemico in un paziente diabetico scompensato

La signora Z.M., di anni 63, è affetta da diabete mellito tipo 2 noto dal 2005, complicato da retinopatia non proliferante e nefropatia con microalbuminuria, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, BPCO asmatiche, epatosteatosi, struma multinodulare tossico, ipovitaminosi D, sottoposta nel 2014 a sostituzione valvolare aortica, ex fumatrice.

Nel 2009 esegue presso altro centro ospedaliero prima visita diabetologica per scompenso glicometabolico ( $HbA_{1c}$  12,5%). Trattata per 2 mesi con insulina premiscelata + metformina, poi con sola metformina con buon compenso glicemico ( $HbA_{1c}$  < 7,0%). Inizia inoltre terapia con ramipril 10 mg, simvastatina 20 mg, acido acetilsalicilico 100 mg, oltre a PPI e vitamina D. Nel 2014 nuovo episodio di scompenso glicometabolico ( $HbA_{1c}$  14%), e posta in terapia mista metformina 850 mg x 3, glimepiride 2 mg a cena e insulina glargine 10 U prima di dormire.

Nei controlli successivi  $HbA_{1c}$  ridotta ma sempre > 9,0%, per cui viene aumentato il dosaggio dell'insulina glargine fino a 38 U, mantenuto il dosaggio della metformina a 850 mg x 3 e della glimepiride a 2 mg e aggiunto il pioglitazone, dapprima 15 poi 30 mg.

Giunge per la prima volta alla mia osservazione nel settembre 2016 con i seguenti esami: glicemia 296 mg/dl,  $HbA_{1c}$  11,9%, creatininemia 0,80, colesterolo totale 137, HDL 45, trigliceridi 195, microalbuminuria 50, GOT 59, GPT 81, TSH 1.820. I dati antropometrici indicano peso corporeo 86 kg, BMI (indice di massa corporea) 35,3, circonferenza vita 109 cm, pressione arteriosa (PA) 150/85.

Decido di sospendere l'assunzione della glimepiride e del pioglitazone, e passo a schema insulinico basal-bolus, associando analogo rapido insulinico aspart ai pasti (inizialmente 10 U x 3) all'analogo lento glargine (40 U) e alla metformina 850 mg x 3. Ovviamente insisto con la paziente sulla necessità di seguire scrupolosamente la dieta ipocalorica per raggiungere il normopeso e migliorare il compenso glicemico.

Al controllo dopo 3 mesi (dicembre 2016) peso corporeo 87 kg, circonferenza vita 110 cm, PA 145/90, glicemia 150  $HbA_{1c}$  9,2% creatininemia 0,75.

Il dosaggio dell'insulina aspart è stato aumentato nel corso di questi 3 mesi a 38 U/die (8+12+18), viceversa è rimasto invariato quello della glargine (40 U) e della metformina (850 mg x 3).

Decido pertanto di associare alla terapia suddetta 10 mg di dapagliflozin, SGLT2 inibitore.

Al controllo semestrale (giugno 2017) peso corporeo 81 kg, BMI 33,3, circonferenza vita 103 cm, PA 120/70, glicemia 140  $HbA_{1c}$  7,5%, creatininemia 0,80, colesterolo 145, HDL 43, trigliceridi 148, microalbuminuria 25. La paziente riferisce maggior benessere, nessun effetto collaterale (in particolare no infezioni genito-urinarie), buon controllo dei valori glicemici durante la giornata, tanto da aver sospeso la somministrazione dell'insulina aspart a colazione per comparsa di ipoglicemie, ridotto rispettiva-

**Antonio Belviso**

*Responsabile Diabetologia Poliambulatorio  
Brembate di Sopra - ASST Bergamo Ovest*

---

## Parole chiave

Dapagliflozin  
Emoglobina Glicata  
Fallimento Secondario

---

## Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO BELVISO  
belvisoa@tiscali.it

mente a 8 U e 16 U il dosaggio della stessa a pranzo e cena e a 34 U quello della glargine prima di dormire, mantenendo viceversa invariato quello della metformina e del dapagliflozin. Dopo 6 mesi quindi l'aggiunta di 10 mg di dapagliflozin ha permesso una riduzione del peso corporeo di 6 kg, della circonferenza vita di 7 cm, del dosaggio insulinico di 20 U e dell'HbA<sub>1c</sub> di 1,7%. Ridotte anche la trigliceridemia, la microalbuminuria e i valori pressori.

Questo caso conferma l'efficacia del dapagliflozin, inibitore del riassorbimento tubulare del glucosio, nel migliorare il compenso glicemico nei pazienti diabetici obesi insulino-trattati dopo fallimento delle altre terapie orali, permettendo fra l'altro una riduzione del peso corporeo e il miglioramento di vari parametri metabolici, pressori oltre che cardiovascolari (CV).

Gli SGLT2 inibitori sono una classe di farmaci antidiabetici orali che hanno dimostrato negli studi clinici randomizzati e controllati un importante beneficio per i pazienti, migliorando non solo i parametri glicemici, ma anche diversi fattori di rischio cardiovascolari quali il peso corporeo, la pressione arteriosa, l'assetto lipidico, l'iperuricemia ecc. Inoltre i recenti studi di real world evidence, come il CVD Real, hanno confermato i dati ottenuti dai trials clinici mostrando l'efficacia degli SGLT2 inibitori nel ridurre gli eventi CV (ad es. l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco) e la mortalità per tutte le cause. Pertanto questi farmaci ci offrono la possibilità di trattare i pazienti diabetici guardando oltre il

controllo glicemico e sfruttando tutti gli altri benefici aggiuntivi, il che ci consentirà un miglior approccio che migliorerà la qualità di vita dei pazienti stessi.

### Bibliografia di riferimento

- Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study*. *Circulation*. 2017. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/05/16/CIRCULATIONAHA.117.029190> (accessed June 20, 2017).
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, et al. *Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events*. *Drug Safety* 2014;37: 815-29.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. *Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis*. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:1-12.

## Analogo del GLP1 settimanale: ruolo chiave nel DM2 scompensato

I pazienti con DM2 sono caratterizzati da un'insufficiente secrezione insulinica, da una secrezione di glucagone persistentemente elevata dopo i pasti e dalla compromissione dell'effetto incretinico.

Gli analoghi di GLP1 sono in grado di ripristinare una fisiologica secrezione insulinica, molto simile a quella di soggetti non diabetici, quindi migliorano il compenso glicemico in modo significativo e duraturo in soggetti con relativamente conservata funzione beta-cellulare, senza esporre a rischio di ipoglicemie e sono inoltre in grado di promuovere il calo ponderale.

In particolare exenatide LAR, rispetto alle formulazioni giornaliere, permette di garantire concentrazioni ematiche tali da assicurare un adeguato controllo glicemico con una sola iniezione sc settimanale e buon profilo di safety.

AG è una casalinga di 65 anni, nessuna familiarità per diabete e forte familiarità per ipercolesterolemia e obesità.

L'esordio clinico del diabete è avvenuto nel 2010 all'età di 58 anni con un quadro di grave scompenso ( $HbA_{1c}$  12,5%) dopo diversi anni in cui non effettuava controlli di laboratorio; non erano presenti complicanze croniche di malattia.

Era affetta inoltre da ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia in buon controllo con la terapia farmacologica, ipotiroidismo in pregressa tiroidectomia totale per patologia imprecisata in terapia sostitutiva e glaucoma (seguita da oculista di fiducia).

Obiettivamente presentava obesità di I grado, peso 78,5 kg con BMI (indice di massa corporea) 34,0 kg/m<sup>2</sup>.

Abbiamo raddoppiato a 3 g/die la metformina già prescritta dal medico di medicina generale (MMG), con ripristino di un adeguato compenso glicometabolico ( $HbA_{1c}$  6,6%) che si è mantenuto per i 2 anni successivi.

Nel 2013 a causa di un peggioramento dei livelli di emoglobina glicata, veniva aggiunta una sulfanilurea a lento rilascio (gliclazide) che ha portato a un miglioramento del compenso metabolico, anche se mai < 8,0%, ma progressivo incremento del peso da 81,0 kg a 85,4 kg (BMI da 35,1 a 37 kg/m<sup>2</sup>).

A questo punto nel maggio 2015 si è deciso di sostituire la sulfanilurea con exenatide LAR 2 mg 1 f sc a settimana; la terapia è stata ben tollerata fin da subito e si è rapidamente ottenuto un miglioramento del compenso glicometabolico e del peso già al primo controllo semestrale nel novembre successivo; i parametri vitali e biochimici delle visite a cadenza semestrale sono riassunti nella Tabella I.

Come si può vedere a distanza di 2 anni di trattamento il compenso glicometabolico, migliorato fin da subito, è rimasto stabile intorno al 7,3% di media (il lieve rialzo del valore di emoglobina glicata dell'ultima visita

**Milena Santangelo**

*Dirigente Medico UOC di Diabetologia,  
ASUR Marche Area Vasta 5 di Ascoli Piceno  
e San Benedetto del Tronto*

### Parole chiave

**Analogo del GLP1  
Diabete mellito 2 Scompensato  
Calo Ponderale**

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

MILENA SANTANGELO  
milena.santangelo@hotmail.it

Tabella I.

	Peso	BMI	PA	HbA <sub>1c</sub>	Glicemia	Creat.
V0	81 kg	35,1 kg/m <sup>2</sup>	120/80 mmHg	8,1%	100 mg/dl	0,57 mg/dl
V1	78 kg	33,8 kg/m <sup>2</sup>	120/70 mmHg	7,1%	87 mg/dl	0,60 mg/dl
V2	76 kg	32,9 kg/m <sup>2</sup>	130/70 mmHg	7,3%	88 mg/dl	0,54 mg/dl
V3	75 kg	32,5 kg/m <sup>2</sup>	120/90 mmHg	7,3%	87 mg/dl	0,59 mg/dl
V4	76 kg	32,9 kg/m <sup>2</sup>	110/75 mmHg	7,5%	97 mg/dl	0,57 mg/dl

è stato imputato dalla paziente ad assunzione di corticosteroidi per una patologia respiratoria per un lungo periodo), si è assistito a un progressivo calo ponderale, anche se il BMI indica ancora un quadro di obesità; la glicemia a digiuno si è stabilizzata sotto i 100 mg/dl e sono rimasti stabili gli indici di funzionalità renale.

La scelta di un analogo di GLP1 ci è sembrata l'opzione più adatta a una paziente di questo tipo, obesa, ipertesa, dislipidica e con relativa breve durata di malattia; la formulazione settimanale è motivata dal fatto che la signora non accettava la terapia iniettiva, quindi la somministrazione settimanale si è rivelata un buon compromesso

Già al primo controllo ambulatoriale di novembre la paziente si è mostrata soddisfatta avendo ottenuto dopo diversi anni un buon compenso metabolico, con una terapia che ha ben tollerato, non avendo avuto alcun effetto indesiderato, e che le ha dato buoni risultati anche dal punto di vista del calo ponderale.

### Bibliografia

- Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. *Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients.* Diabetes 2008;57:1340-8.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. *Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide 1(7-36 amide) in type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients.* Diabetologia 1993;36:741-4.
- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. *Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets.* Endocrinology 2003;144:5149-58.
- Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, et al. *GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose.* Diabet Obes Metab 2012;14:675-88.

## Anziana, Obesa, Diabetica Tipo 2

Signora E.G. di anni 72, affetta da diabete mellito tipo 2 da 15 anni. Vedova e pensionata. Vive da sola occupandosi del nipote che gli viene affidato dal figlio.

Familiarità per cardiopatia ischemica e ipertensione arteriosa, nonché encefalopatia vascolare.

Obesa, BMI (indice di massa corporea) > 28 kg/m<sup>2</sup>, cardiopatia ipertensiva, scompenso cardiaco, dislipidemia e iperuricemia.

In trattamento con zofenopril calcio 30 mg ½ cps; furosemide 75 mg, canrenone 25 mg, bisoprololo 1,25 mg; atorvastatina 20 mg, allopurinolo 150 mg.

Giunge presso il nostro ambulatorio nel 2016 per scompenso glicidico (glicemia media > 300 mg/dl ed emoglobina glicata 8,8%).

Da 10 anni in trattamento con terapia preconstituita metformina glibenclamide ai 3 pasti principali. Gli esami ematochimici evidenziano bassi valori di colesterolo-HDL e ipertrigliceridemia con colesterolo totale e LDL nei limiti della norma. Acido urico < 6 mg/dl. BNP 1300 ng/dl. Clearance creatinemia calcolata > 60 mg/dl e microalbuminuria > 200 mg/dl.

Buon controllo pressorio a riposo con valori < 135/85 mmHg. Azione cardiaca ritmica con Fc < 70 bpm. Succulenza declive, non segni di stasi obiettivabili al torace. La paziente evidenziava una scarsa aderenza alla terapia fisica e alimentare (movimento sostanzialmente virtuale e finalizzato ai lavori domestici e alla gestione del nipote).

Si modifica la terapia in atto, sostituendo la glibenclamide-metformina con un inibitore dei DPP-IV (dipeptidil-peptidasi IV) in associazione a metformina 2 g/die.

Dopo 14 giorni la paziente torna a visita lamentando turbe dispeptiche, per cui aveva sospeso l'inibitore dei DPP-IV, e ripristinata la terapia precedente.

Per tale motivo, considerando le patologie cardiovascolari associate, si è proposta terapia con dapagliflozin optin 10 mg die, mantenendo metformina 1000 mg 1 cps ai pasti principali.

Si è sensibilizzata la paziente per un'igiene personale più rigorosa, adeguato introito di liquidi, compatibilmente con lo scompenso cardiaco, controllo dei valori pressori domiciliari e peso.

Tornata al controllo dopo 3 mesi si è riscontrato che la terapia proposta è stata assunta in modo corretto senza interruzioni per alcun effetto indesiderato.

La signora E.G. riferisce all'autocontrollo domiciliare della glicemia valori medi sempre < 150-140 mg/dl. Nega episodi di ipoglicemia e conferma l'abbondante diuresi.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato un'emoglobina glicata 7,5%. Nel contempo BNP 900, funzione renale con clearance creatinemia > 60 mg/dl e microalbuminuria sostanzialmente invariata.

**Antonio Cantalamessa**

*Habilita Ospedale di Sarnico, U.O. di Medicina Generale,  
Centro Cardiometa-bolico-Ambulatorio di Ipertensione  
Arteriosa*

---

### Parole chiave

Diabete Mellito Tipo 2

**Indirizzo per la corrispondenza**

ANTONIO CANTALAMESSA  
antoniocantalamessa@libero.it



Tempo	Alt.	Peso	PA	Glic	HbG	CT	HDL	TRIG	LDL	Cr	Cl.C	Ur	Micr.A	BNP
Basal	165	78	135/80	260	8,8	174	36	180	101	1,2	88	5,6	230	1300
3 mesi	165	74	125/75	130	7,5					1,16			200	900
6mesi	165	72	115/65	120	7,2	180	38	188	104	1,10	96	6	125	650

Si conferma la terapia e si rivaluta la paziente per il rinnovo del PT. In tale occasione ulteriore calo ponderale, PA 115/70 mmHg, BNP 650 ng/dl. Si opta per riduzione del trattamento con furosemide a 25 mg 1 cps x 2 die e della terapia con ACE-inibitori.

Microalbuminuria ridotta con valori di 125 mg/24 h. Creatinemia e clearance creatinina stabile.

## Conclusioni

In un paziente con scarso controllo glico-metabolico affetto da scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata la terapia è stata tollerata e i risultati ottenuti hanno sicuramente motivato per l'aderenza: controllo della pressione arteriosa e del peso, riducendo sostanzialmente il dosaggio delle terapie in atto. Ne consegue un maggior benessere condizionante miglioramento dello stato psico-fisico e compliance anche per l'igiene fisica e alimentare che, con le corrette motivazioni, è stata attivata.

# La Dieta Mediterranea: mito, o una valida tradizione per prevenire il diabete o uno strumento efficace per migliorare la qualità della vita del paziente?

## Introduzione

La Dieta Mediterranea costituisce un insieme di conoscenze e tradizioni che variano dal paesaggio alla tavola, comprese le colture, la raccolta, la pesca, la conservazione, l'elaborazione, la preparazione e il consumo degli alimenti. Essa è caratterizzata da un modello nutrizionale che è rimasto costante nel tempo e nei luoghi, essendo costituito principalmente da: olio di oliva, cereali, frutta fresca e secca, verdure, una quantità moderata di pesce, latticini, carne, molti condimenti e spezie, interamente accompagnati da vino. È un modello di dieta sostenibile, poiché contribuisce a preservare: la qualità, la sicurezza alimentare e nutrizionale e nel contempo promuove la gestione delle risorse ambientali e territoriali. Per tutto questo, nel 2010 la Dieta Mediterranea è stata dichiarata dall'UNESCO *patrimonio culturale immateriale dell'umanità*.

Il concetto di Dieta Mediterranea risale agli anni '60, quando Ancel Keys coniò questo termine in seguito ai risultati dello Studio delle Sette nazioni (*Seven Country Study*), il più importante studio che ha messo in evidenza il ruolo preventivo della dieta mediterranea nei confronti della cardiopatia coronarica.

Da questo studio è emerso che, tra le coorti rurali europee, quelle mediterranee (Creta e Corfù in Grecia, Crevalcore e Montegiorgio in Italia e Dalmazia nella ex-Jugoslavia) presentavano al venticinquesimo anno di riesame un tasso di mortalità per cardiopatia coronarica di 978/10000, mentre quelle non mediterranee (Finlandia orientale e occidentale, Slavonia e Velika Krsna nella ex-Jugoslavia) presentavano un tasso di mortalità doppio (1947/10000).

Nelle coorti mediterranee erano maggiormente presenti: olio d'oliva, cereali, frutta, ortaggi e vino, mentre in quelle Olandesi e della ex-Jugoslavia settentrionale: carne, uova, formaggi, grassi di origine animale e le bevande alcoliche erano birra e superalcolici consumati lontano dai pasti.

## Caratteristiche salutari della Dieta Mediterranea di riferimento

L'energia ottenuta dai vari macronutrienti della Dieta Mediterranea è così suddivisa: 12-15% dell'energia totale da proteine, 25-30% da lipidi e la restante quota da carboidrati. L'energia da alcol etilico, derivante principalmente dal consumo di vino durante i pasti, rientra nei valori accettabili: 2-3 bicchieri al giorno per l'uomo e 1-2 bicchieri per la donna.

Le proteine sono ben ripartite tra quelle di origine animale e vegetale.

I carboidrati sono rappresentati prevalentemente da amido (pane, pasta).

Rosa Rita Morabito, Erika Condello,  
Marianrosa Russo, Gaudenzio Stagno

*ASP di Reggio Calabria-Diabetologia  
e Malattie Metaboliche,  
Ospedale "Giovanni XXIII" Gioia Tauro (RC)*

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

GAUDENZIO STAGNO  
gaudenzio.stagno@tin.it

I cereali e i legumi secchi apportano carboidrati complessi, fibra, proteine, vitamine e minerali.

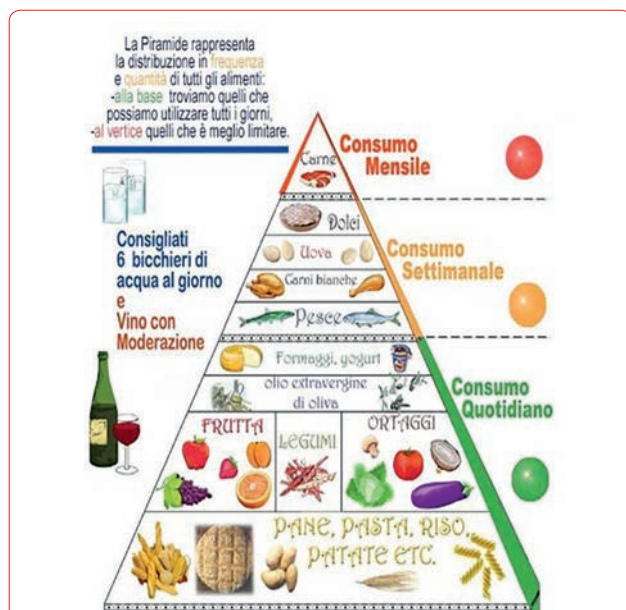
I prodotti della pesca e l'olio extravergine di oliva garantiscono un adeguato apporto di acidi grassi essenziali e di acido oleico assicurando, insieme a un consumo moderato di latte e suoi derivati e di grassi di origine animale, i rapporti percentuali suggeriti dai comitati di esperti: 15% da acidi grassi monoinsaturi (oleico), 7% da polinsaturi e non più del 7% da saturi.

Il consumo di pesce permette l'apporto di acidi grassi  $\omega$ -3. Il rapporto tra  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 è circa 5:1.

Il primo modello di piramide alimentare risale al 1992 ed è stato concepito dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti come strumento per arginare la diffusione delle patologie alimentari fra i cittadini americani. Questo grafico è stato redatto avendo come modello di riferimento le abitudini alimentari delle popolazioni rurali dell'Italia Meridionale degli anni '60-'70 (Fig. 1).

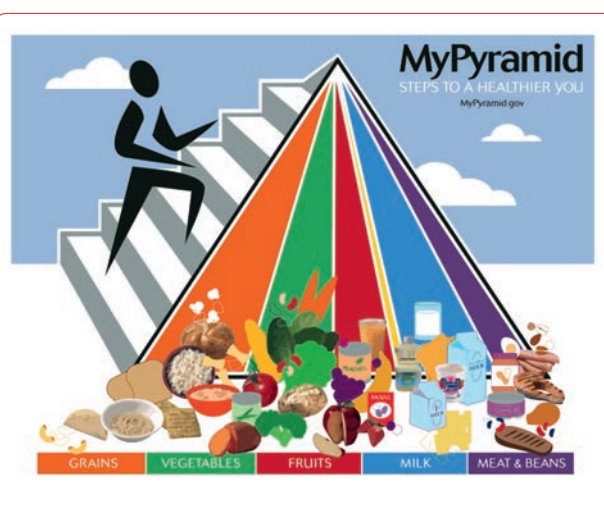
Nel 2005 il logo è stato riorganizzato e identificato con il nome "MyPyramid". In MyPyramid le sezioni partono dalla base, e salgono verso il vertice seguendo linee verticali con spicchi di colore e ampiezza diversa, con riferimento alle quantità consigliate; il tutto circondato da disegni di adulti e bambini che praticano sport (Fig. 2).

Nel 2010, in concomitanza con la pubblicazione delle nuove Li-



**Figura 1.**

La Piramide Alimentare (1992-2005). La Piramide Alimentare (1992-2005) rappresenta in forma semplice la Dieta Mediterranea. I cibi posti alla base sono da consumare quotidianamente. Man mano che si sale verso il vertice della piramide figurano gli alimenti da consumare sempre meno frequentemente e in quantità minori.



**Figura 2.**  
MyPyramid.

nee Guida Americane per una Sana Alimentazione è stato proposto un nuovo logo simile a un piatto suddiviso in quattro porzioni di colori diversi, che rappresentano la frutta, la verdura, le fibre e le proteine da assumere ogni giorno; accanto vi è un piccolo cerchio che illustra la quantità consigliata di latte e derivati, pari a un bicchiere di latte a basso contenuto di grassi o a un vasetto di yogurt (Fig. 3).

## Come valuto l'aderenza alla Dieta Mediterranea?

Nel 2003 Trichopoulou et al. <sup>1</sup>, allo scopo di trovare uno strumento utile a definire il grado di aderenza a uno specifico profilo alimentare, hanno stabilito un punteggio di aderenza che prende in considerazione le principali variabili dietetiche, suddivise in gruppi alimentari, tipiche della Dieta Mediterranea (pane, pasta, frutta, verdura, pesce, legumi, vino rosso in moderazione, olio di oliva). Si dava un punteggio maggiore alle persone che consumavano questi alimenti. Un punteggio di 0 rappresentava la bassa aderenza alla Dieta tipicamente Mediterranea, un punteggio di 9 rappresentava la massima aderenza al profilo dietetico Mediterraneo.

Da tale analisi è stato possibile documentare su una popolazione di oltre 20.000 soggetti seguiti per 44 mesi che il rischio di mortalità era inversamente correlato al grado di aderenza alla Dieta Mediterranea valutato attraverso l'elaborazione di questo punteggio.

È stato osservato che un incremento di 2 punti di tale punteggio era associato ad una riduzione significativa del 25% della mortalità globale.

Utilizzando il questionario somministrato nello studio PREDIMED



**Figura 3.**  
MyPlate.

è stato elaborato il “*MEDIET*” con un indice di aderenza tra 0-14. Maggiore è il punteggio, maggiore è l’aderenza alla dieta (Tab. I). Nel 2013 Sofi et al.<sup>3</sup> hanno pubblicato nella rivista “Public Health Nutrition” una Review con i dati disponibili provenienti da 18 studi prospettici, hanno predisposto un punteggio per valutare l’aderenza alla Dieta Mediterranea a livello individuale (Tab. II). Nel 2015 C. Monteagudo et al.<sup>4</sup>, hanno realizzato e pubblicato

il “*Mediterranean Diet Serving Score*” (*MDSS*) con l’intento di fornire un indice aggiornato e semplice di aderenza alla Dieta Mediterranea. L’indice ha uno score da 0 a 24 per un adulto e da 0 a 23 per un adolescente (il consumo di alcol è sconsigliato in questo gruppo di età). Maggiore è il punteggio totale maggiore è l’aderenza alla Dieta Mediterranea (Tab. III).

## Dieta Mediterranea, modello di prevenzione per diverse patologie

Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi ampi e significativi che danno importanti segnali dell’esistenza di un rapporto causale tra Dieta Mediterranea e riduzione dell’incidenza di malattie cardiovascolari, tumori ed altre patologie gravi.

## Dieta Mediterranea e rischio cardiovascolare

Il rischio di infarto del miocardio è collegato quasi esclusivamente a nove fattori di rischio:

- tabagismo;
- alti livelli di colesterolo;
- ipertensione;

**Tabella I.** MEDIET indice di aderenza tra 0-14 (da Ros et al., 2014, mod.).

Point	Foods and frequency of consumption	Criteria for 1 point <sup>1</sup>
1	Do you use olive oil as main culinary fat?	Yes
2	How much olive oil do you consume in a given day (including oil used for frying, salads, out-of-house meals, etc.)?	≥ 4 tablespoons
3	How many vegetable servings do you consume per day? (1 serving = 200 g; consider side dishes as half servings)	≥ 2 (at least 1 portion raw or as salad)
4	How many fruit units (including natural fruit juices) do you consume per day? (1 unit = 150 g)	≥ 3
5	How many servings of red meat, hamburger, or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day? (1 serving = 100-150 g)	< 1
6	How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving = 12 g)	< 1
7	How many sweet/carbonated beverages do you drink per day?	< 1
8	How much wine do you drink per week?	≥ 7 glasses
9	How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving = 150 g)	≥ 3
10	How many servings of fish or shellfish do you consume per week? (1 serving = 100–150 g of fish, or 4–5 units or 200 g of shellfish)	≥ 3
11	How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits, or custard?	< 3
12	How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving = 30 g)	≥ 3
13	Do you preferentially consume chicken, turkey, or rabbit meat instead of veal, pork, hamburger, or sausage?	Yes
14	How many times per week do you consume vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with sofrito (sauce made with tomato and onion, leek, or garlic, simmered with olive oil)?	

<sup>1</sup> 0 points if these criteria are not met.

**Tabella II.** Score di aderenza Dieta Mediterranea (range: 0-18 punti) (da Sofi et al., 2013, mod.) <sup>2</sup>.

FRUIT 1 portion: 150 g	< 1 portion/d <b>0</b>	1-1.5 portions/d <b>1</b>	> 2 portions/d <b>2</b>	
VEGETABLES 1 portion: 100 g	< 1 portion/d <b>0</b>	1-2.5 portions/d <b>1</b>	> 2.5 portions/d <b>2</b>	
LEGUMES 1 portion: 70 g	< 1 portion/week <b>0</b>	1-2 portions/week <b>1</b>	> 2 portions/week <b>2</b>	
CEREALS 1 portion: 130 g	< 1 portion/d <b>0</b>	1-1.5 portions/d <b>1</b>	> 1.5 portions/d <b>2</b>	
FISH 1 portion: 100 g	< 1 portion/week <b>0</b>	1-2.5 portions/week <b>1</b>	> 2.5 portions/week <b>0</b>	
MEAT AND MEAT PRODUCTS 1 portion: 80 g	< 1 portion/d <b>2</b>	1-1.5 portions/d <b>1</b>	> 1.5 portions/d <b>0</b>	
DAIRY PRODUCTS 1 portion: 180 g	< 1 portion/d <b>2</b>	1-1.5 portions/d <b>1</b>	> 1.5 portions/d <b>0</b>	
ALCOHOL 1 Alcohol Unit (AU) = 12 g	< 1 AU/d <b>1</b>	1-2 AU/d <b>2</b>	> 2 AU/d <b>0</b>	
OLIVE OIL	Occasional use <b>0</b>	Frequent use <b>1</b>	Regular use <b>2</b>	TOTAL

- diabete;
- obesità addominale;
- stress;
- mancanza di consumo quotidiano di frutta e verdura;
- consumo di alcol;
- mancanza di esercizio fisico.

Diversi studi hanno confermato come un regime dietetico di tipo mediterraneo possa ridurre il rischio cardiovascolare. Alcuni esempi: nel 2008 il prof. Sofi et al. <sup>5</sup> hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi di studi prospettici valutando l'aderenza alla Dieta Mediterranea attraverso un punteggio numerico. La ricerca bibliografica effettuata nelle diverse ban-

**Tabella III.** Mediterranean Diet Serving Score (MDSS) (da Monteagudo et al., 2015, mod.) <sup>4</sup>.

Alimento	Raccomandazioni	Punteggio
Frutta	1-2 porzioni per pasto principale	3
Vegetali	≥ 2 porzioni per pasto principale	3
Cereali (pasta, cereali a colazione, pane, e riso)	1-2 porzioni per pasto principale	3
Patate	≤ 3 porzioni a settimana	1
Olio d'oliva (su insalata, pane o frittura)	1 porzione per pasto principale	3
Noci	1-2 porzioni al giorno	2
Latte, yogurt, formaggio, gelato	2 porzioni al giorno	2
Legumi	≥ 2 porzioni la settimana	1
Uova	2-4 porzioni la settimana	1
Pesce	≥ 2 porzioni la settimana	1
Carne bianca (pollame)	2 porzioni la settimana	1
Carni rosse (suina, ovina e bovina)	< 2 porzioni la settimana	1
Dolci (zucchero, canditi, paste, succhi di frutta zuccherati, bevande zuccherate)	≤ 2 porzioni la settimana	1
Bevande fermentate (vino, birra)	1 (donna) o 2 bicchieri (uomo) al giorno	1
TOTALE		24



che dati elettroniche (PubMed, Embase, Cochrane) ha permesso di evidenziare oltre 60 studi di letteratura che avevano come obiettivo primario o secondario lo studio della Dieta Mediterranea. Sono stati inseriti nell'analisi finale 12 studi di popolazione (6 su popolazioni mediterranee, 5 su popolazioni Nord Americane, 1 su una popolazione australiana) che globalmente avevano coinvolto circa 1 milione e mezzo di persone per un periodo di follow-up che andava da 3 ai 18 anni.

Dall'analisi globale degli studi selezionati è stato possibile evidenziare che un aumento di 2 punti del punteggio di aderenza alla Dieta Mediterranea determinava una riduzione del 9% della mortalità totale (per diverse cause).

Del 9% della mortalità e/o incidenza di malattie cardiovascolari.

## Dieta Mediterranea e sindrome metabolica

Gli effetti della Dieta Mediterranea sulla sindrome metabolica (SM) sono stati evidenziati da una meta-analisi di 50 studi condotta da Katherine et al.<sup>6</sup> attraverso la quale si evince che l'aderenza a un modello alimentare mediterraneo è associata a una più bassa prevalenza di SM e progressione di essa.

*The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report* (NCEP ATPIII) identifica sei componenti legati a CVD: dislipidemia aterogena; obesità addominale; ipertensione arteriosa; insulino-resistenza; stato proinfiammatorio e stato protrombotico. La diagnosi di SM, come stabilito dalla NCEP ATPIII, può essere fatta quando tre o cinque delle seguenti caratteristiche sono presenti:

- obesità addominale > 102 per gli uomini e > 88 per le donne;
- trigliceridi > 150 mg/dl;
- HDL colesterolo < 40 per gli uomini e < 50 per le donne;
- pressione arteriosa > 130/85 mmHg;
- glicemia a digiuno > 110 mg/dl.

## Dieta Mediterranea e cancro

Lo studio di popolazione più vasto condotto per valutare i rapporti tra dieta e rischio di sviluppare diversi tipi di cancro è lo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, che significa "Investigazione prospettica europea sul cancro e la nutrizione")<sup>7</sup>. È coordinato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro che appartiene all'Organizzazione Mondiale per la Sanità, e vi hanno preso parte 520.000 persone provenienti da dieci paesi europei:

- Danimarca;
- Francia;
- Germania;
- Grecia;
- Italia;
- Olanda;

- Norvegia;
- Spagna;
- Svezia;
- Regno Unito.

Gli autori dello studio hanno esaminato la relazione tra grado di aderenza alla dieta e incidenza di cancro su un campione di 25.623 soggetti.

Un follow-up dopo quasi 8 anni ha rilevato 851 casi di cancro clinicamente confermati, gli autori hanno potuto riscontrare che un più alto grado di aderenza alla Dieta Mediterranea si associa a una minore incidenza di cancro. In particolare, un incremento di due punti nel punteggio di aderenza alla dieta corrisponde a una riduzione del 12% dell'incidenza di cancro. Lo studio EPIC, ancora in corso, fornirà preziose informazioni scientifiche sui rapporti tra alimentazione e malattie.

## Dieta Mediterranea e patologie neurodegenerative

Lo stile di vita gioca un ruolo importante nella prevenzione del declino cognitivo.

Nello studio pubblicato nel 2015 da Ondine et al. sulla rivista "Psychiatria Danubina, 2015, volume 27, numero 8", ha confermato una relazione tra Dieta Mediterranea e ridotto rischio di sviluppare demenza e patologie neurodegenerative.

## Dieta Mediterranea e diabete

Nonostante l'ormai ampia disponibilità di farmaci in grado di controllare adeguatamente l'evoluzione metabolica del diabete mellito, e di ridurre il rischio delle sue complicanze cardiovascolari, anche un corretto approccio nutrizionale nella gestione clinica del paziente diabetico è di fondamentale importanza ed è supportato da una vasta letteratura scientifica.

*I fattori di rischio di insorgenza del diabete tipo 2 sono:*

- indice glicemico;
- carico glicemico;
- acidi grassi trans;
- acidi grassi saturi;
- colesterolo alimentare;
- prodotti di grano raffinato;
- carni lavorate;
- ferro eme;
- dieta occidentale;

*I fattori protettivi sono:*

- grassi polinsaturi;
- fibre;
- acidi grassi omega-3;
- cereali integrali;
- noci, burro di arachidi;
- caffè;

- moderato consumo di alcol;
- magnesio;
- Dieta Mediterranea.

Nell'ambito di PREDIMED<sup>9</sup> è stato condotto nel 2011 uno studio randomizzato su 418 soggetti non diabetici di età compresa tra 55-80 anni.

I partecipanti sono stati assegnati, in modo casuale, o a una dieta a basso contenuto di grassi (gruppo di controllo) o a una Dieta Mediterranea integrata con olio extravergine di oliva (1 l/ settimana) o noci (30 g/die).

I partecipanti non hanno avuto alcun consiglio sull'attività fisica. Lo scopo dello studio è confrontare l'effetto di 3 diverse diete, una dieta a basso contenuto di grassi (dieta di controllo), una Dieta Mediterranea arricchita con olio extravergine di oliva e una Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca mista (frutta secca = 30 g/die: 15 g di noci, 7,5 g di mandorle, e 7,5 g di nocciole) e incidenza di diabete. L'incidenza è stata valutata utilizzando un OGTT (test di tolleranza al glucosio orale) come strumento diagnostico. Durante lo studio 54 soggetti hanno sviluppato diabete di nuova insorgenza. Dopo un follow-up di 4 anni, l'incidenza di diabete (diagnosticata secondo i criteri dell'*American Diabetes Association* del 2009) è stata:

- Dieta Mediterranea + olio evo = 10,1% (95% ci 5,1-15,1);
- Dieta Mediterranea + frutta secca = 11,0% (5,9-16,1);
- Dieta ipocalorica = 17,9% (11,4-24,4).

Si è dimostrata una riduzione dell'incidenza di diabete del 51% per i soggetti che seguivano la Dieta Mediterranea integrata con olio extravergine di oliva e del 52% per i soggetti che seguivano una Dieta Mediterranea arricchita con 30 g/die di frutta secca a guscio mista, rispetto a una dieta di controllo ipocalorica. Quando i risultati dei due gruppi MedDiet sono stati fusi, la riduzione del rischio è stata del 52%. Inoltre, la riduzione del rischio di diabete si è verificata in assenza di variazioni significative di peso corporeo o di attività fisica (a differenza di altri studi in cui la riduzione del peso è risultata importante nel ridurre il diabete). In sintesi, l'aumento del carico di grassi insaturi nei soggetti che seguivano la Dieta Mediterranea arricchita con olio/noci è stato probabilmente determinante per ridurre il rischio di diabete (da ciò si può dedurre che un consumo di grassi insaturi può essere uno strumento utile per prevenire l'insorgenza del diabete).

## Dieta Mediterranea e sindrome metabolica

Diversi studi forniscono prove a sostegno di un effetto benefico della Dieta Mediterranea (MedDiet) sul rischio di diabete tipo 2 (DM2) e SM, come evidenziato da questa Review, pubblicata nel 2016 da Salas-Salvadó J. et al. sulla rivista "PubMed"<sup>10</sup>, che rivela come il sinergismo tra i componenti bioattivi della Dieta Mediterranea influenzi le diverse vie metaboliche, determinando effetti benefici su tutti i componenti della SM.

## Conclusioni

Tutti gli studi sperimentali esaminati, così come altri di carattere osservazionale, hanno fortemente dimostrato che l'adesione a una Dieta Mediterranea riduce il rischio di malattie cardiovascolari, DM2, SM e obesità. È importante porre l'accento sulle differenze di tipo qualitativo, sull'apporto dei vari macronutrienti, rispetto a quelle di tipo meramente quantitativo.

Una scelta adeguata dei grassi alimentari, che privilegi i mono e i polinsaturi (riservando all'olio d'oliva extravergine e alla frutta secca un ruolo di primo piano), e l'uso preferenziale di carboidrati a basso indice glicemico, con un adeguato apporto di fibra (per esempio da cereali integrali) rappresentano, sulla base delle conoscenze attuali, l'ossatura di un corretto approccio nutrizionale sia nel paziente diabetico sia nella popolazione generale.

## Bibliografia

- 1 Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, et al. *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med 2003;348:2599-608.
- 2 Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. *Mediterranean Diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED Study*. American Society for Nutrition. Adv Nutr 2014;330S-6.
- 3 Sofi F, Macchi C, Abbate R, et al. *Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. Public Health Nutr 2013;17:2769-82.
- 4 Monteagudo C, Mariscal-Arcas M; Rivas A, et al. *Proposal of a Mediterranean Diet Serving Score*. PLoS One 2015;10:e0128594.
- 5 Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. *Adherence to Mediterranean diet on health status: meta-analysis*. BMJ 2008;337:a1344.
- 6 Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. *Effect of a Mediterranean-style Diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. JAMA 2004;292:1440-6.
- 7 Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. *Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. PLoS One 2013.
- 8 van de Rest O, Berendsen A, Haveman-Nies A; CPGM de Groot Division of Human Nutrition, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands. *Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review*. Psychiatria Danubina 2015;27:446-51.
- 9 Salas-Salvadó, et al. *Reduction in the Incidence of type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet*. ADA Diabetes Care 2011;34:14-9.
- 10 Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, et al. *Prospective effects of the Mediterranean Diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome*. J Nutr 2016;pii:jn218487.

## Link web

<http://www.foodpyramid.com/mypyramid/>

<https://www.choosemyplate.gov/>

<https://www.dietagenetica.it/la-nuova-piramide-alimentare>