

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

**Direttori Scientifici**  
M. Comaschi, G. Medea

**Comitato di Redazione**  
U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,  
M. Passamonti

**Presidente AMD**  
A. Arcangeli

**Presidente SIMG**  
C. Cricelli

**Direttore Responsabile**  
Patrizia Alma Pacini

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

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

**Marketing Pacini Editore Medicina**  
Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255  
atognelli@pacinieditore.it

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

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

**Editorial Office**  
Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
lcastelli@pacinieditore.it

**Stampa**  
Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

### Editoriale

Farmaci generici <i>S. Giustini</i> .....	189
--	-----

### Sezione di formazione per l'autovalutazione

La terapia con microinfusore: selezione e gestione del paziente <i>A. Girelli</i> .....	195
Il Medico di Medicina Generale e la diagnosi precoce del "piede diabetico" <i>I. Paolini, M. Passamonti, A. Rossi, G. Medea</i> .....	201
Le emergenze endocrino-metaboliche: il "Clinical Pathway" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Martino" di Genova <i>O. Curci, M.A. Comaschi</i> .....	209

### Articoli di aggiornamento

La patogenesi del diabete tipo 2 <i>D. Fedele</i> .....	217
Agonisti del recettore del GLP-1 <i>E. Mannucci</i> .....	226

La soddisfazione del paziente diabetico assistito dal Medico di Medicina Generale: un'indagine condotta nell'Azienda USL di Ferrara <i>a cura di M.C. Falzoni, E. Montanari, R. Marchi, M. Manfredini</i> .....	231
--	-----

Il "Documento di Indirizzo" del Progetto IGEA per l'appropriata gestione del paziente diabetico: un punto di riferimento importante per i Medici di Medicina Generale italiani <i>A. Battaglia, G. Medea</i> .....	247
---	-----

Terapia del diabete mellito tipo 2: ruolo della prevenzione delle complicazioni cardiovascolari e aspetti farmacoeconomici <i>L.G. Mantovani, S. de Portu</i> .....	253
--	-----

Il controllo glicemico ottimale: una sfida per il diabetologo <i>A. Arcangeli, G.B. Giorda, G. Derosa</i> .....	256
--	-----

### Caso clinico

Un caso da Oscar: "Il mio piede ... destro" <i>E. Zarra, L. Rocca</i> .....	265
--	-----

### Report Congressi e Convegni

44 <sup>th</sup> Annual Meeting della <i>European Association for the Study of Diabetes (EASD)</i> <i>A. Cimino</i> .....	269
--	-----

IV Congresso Centro Studi Ricerche – Fondazione AMD <i>A. Cimino</i> .....	271
---	-----

25° Congresso Nazionale della SIMG <i>G. Medea</i> .....	272
---	-----

### Notizie dal web

I farmaci equivalenti (generici) sul web <i>P.M. Mandelli</i> .....	273
--	-----

### Pagina per il paziente

Consigli per il piede diabetico <i>C. Bonfiglio, U. Alecci</i> .....	276
---	-----

### Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 8, 2008 .....	278
---	-----

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

### Norme generali

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

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

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

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

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

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

### Esempi di corretta citazione bibliografica per:

#### Articoli e riviste:

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

#### Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

**Report Congressi:** sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

### Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia € 58,00; estero € 73,00. Questo fascicolo € 21,00.

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

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

In copertina: Macerata

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

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

## Farmaci generici

### Saffi Giustini

Medico di Medicina Generale,  
SIMG Area Farmaco; AIFA Steering  
Committee Monitoraggio Incretine

### Antefatto

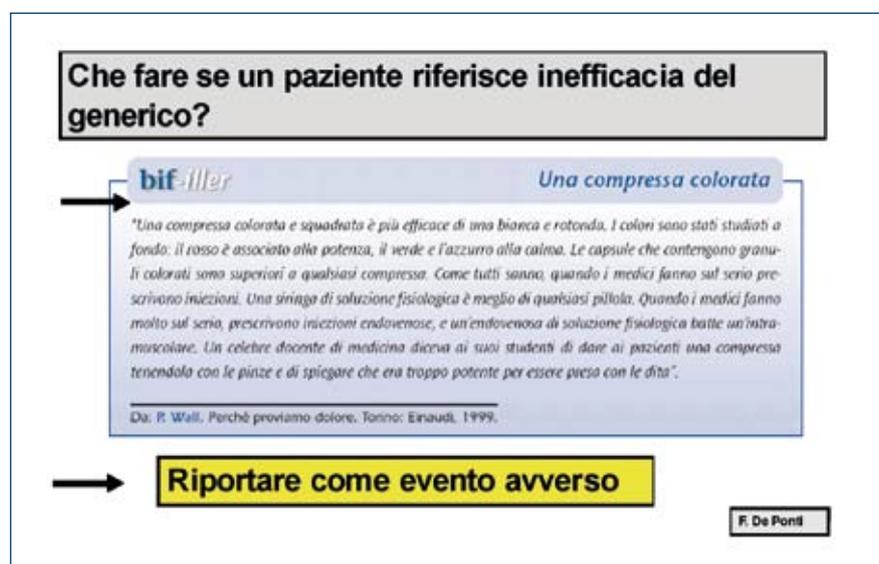
Il mercato dei farmaci generici in Europa è destinato a raddoppiare entro il 2013, passando dai 17 miliardi di dollari del 2006 a quasi 36 miliardi. È la previsione di molti analisti, certi che l'invecchiamento progressivo della popolazione del vecchio continente e il crescente bisogno di diminuire la spesa farmaceutica nei vari paesi, insieme alla scadenza di molti brevetti su importanti prodotti, porteranno entro sei anni a un vero e proprio boom di vendite di medicinali "non griffati".

### Premessa

I lettori di questa rivista non hanno certamente problemi a individuare le parole chiave per la migliore gestione sia diagnostica sia terapeutica del diabete mellito, mentre forse una riflessione sui farmaci generici dal 2005 definiti in modo più corretto "equivalenti" (FE), attirerà la loro attenzione, non fosse altro per i dubbi, a volte i pregiudizi, che hanno accompagnato la loro introduzione in Italia dal 2001, fra i quali:

- "... i generici sono meno efficaci ...";
- "... i generici sono meno sicuri ...";
- "... i generici causano più effetti secondari ...";
- "... i generici impiegano più tempo ad agire ...";
- "... i fabbricanti di generici non sono sottomessi agli stessi standard di qualità ...".

### Che fare? (Fig. 1)



CORRISPONDENZA

gsaffi@tin.it

**Figura 1.**  
Segnalare le reazioni avverse.

## Tuttavia ... la bioequivalenza ... gli eccipienti ...

Quando si viene ricoverati in ospedale e si è già in terapia cronica con uno o più farmaci (es. inibitori della pompa protonica [IPP], ACE-inibitori), è molto probabile che la continuità terapeutica sia assicurata con un altro principio attivo della stessa classe terapeutica, in funzione della disponibilità codificata dal Prontuario Terapeutico Ospedaliero. *Nessun medico si è mai posto problemi di equivalenza.*

Quando diverse persone dello stesso sesso, peso ed età assumono una compressa, ciascuno prelevandola dalla stessa confezione di un farmaco,  $C_{max}$  (concentrazione di picco),  $T_{max}$  (tempo di picco), AUC (area sotto la curva),  $T_{1/2}$  (semivita della fase di scomparsa terminale) ecc., non sono mai completamente sovrapponibili. Per la stessa dose di farmaco griffato, con la stessa formulazione (eccipienti, ecc.) e per la stessa tipologia di pazienti si può trovare una differenza di bioequivalenza con un intervallo di confidenza compreso tra l'80 e il 125%<sup>1</sup>.

Coletta sostiene in un recente articolo<sup>2</sup> che una distorta informazione sui FE induce a ritenere che la loro efficacia possa oscillare entro un range del  $\pm 20\%$ . Ma non è corretto!

Ammettere una variabilità dell'intervallo di confidenza del  $\pm 20\%$  nel confronto tra le biodisponibilità di due farmaci non significa che una compressa può contenere il 20% in più o in meno di principio attivo; questo requisito di variabilità si riferisce esclusivamente al range di oscillazione dell'intervallo di confidenza del rapporto tra le biodisponibilità medie dei due farmaci confrontati (Fig. 2).

Tale intervallo è stato scelto dalle agenzie regolatorie internazionali, *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e *Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines* (ARGPM), ed è della stessa portata di quanto si può riscontrare tra lotti diversi dello stesso farmaco *brand-name* (originatore), tra diversi individui trattati con lo stesso farmaco e nello stesso individuo che assume il farmaco in condizioni diverse.

In studi pubblicati su JAMA<sup>3</sup> la differenza media osservata tra farmaci di riferimento e rispettivi FE era del 3,5%, e in uno studio

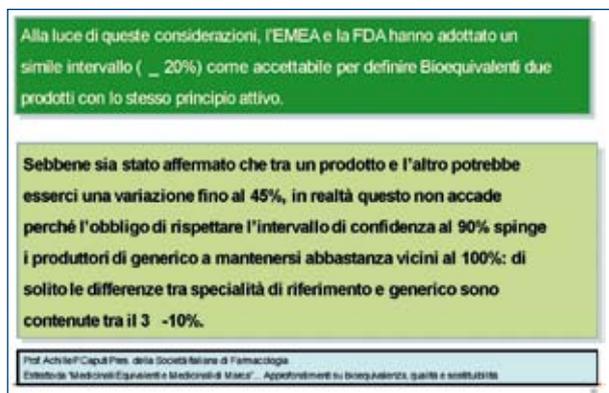


Figura 2.

Criteri di bioequivalenza.

pubblicato nel 2004 su 5000 generici<sup>4</sup> non si è trovato alcun caso di insuccesso terapeutico o di tossicità attribuibile a differenze di biodisponibilità rispetto ai farmaci comparatori.

Come tutto ciò che accade nei fenomeni biologici, due farmaci non possono essere uguali. Il FE non è uguale al farmaco originatore, ma questo a sua volta non è uguale al "brand" in *co-marketing* e ancora, una compressa non è uguale a un'altra di uno stesso farmaco. Del resto ogni paziente risponde a un farmaco in modo diverso dagli altri.

Quello che conta non è se due farmaci sono uguali, ma quanto debbano essere simili e quanto simili debbano essere le modificazioni biologiche che il farmaco determina.

È necessario allora porre attenzione su cosa s'intende per equivalenza farmaceutica ed equivalenza biologica o bioequivalenza. Due prodotti sono equivalenti farmaceutici se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica, possiedono standard di qualità comparabili e sono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione. L'equivalenza farmaceutica non implica l'equivalenza terapeutica, in quanto differenze negli eccipienti o nel processo di fabbricazione possono portare a differenti rendimenti del prodotto. Infatti, compresse simili contenenti lo stesso quantitativo di principio attivo possono comportarsi in modo diverso e ottenere diversi risultati terapeutici. Ad esempio una compressa deve disgregarsi nel tratto gastrointestinale e liberare le molecole del farmaco; differenze degli eccipienti o del compattamento della compressa possono modificare i tempi di disgregazione e di rilascio del principio attivo influenzando il risultato terapeutico finale.

L'intervallo di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica è fissato per convenzione internazionale nel range 0,80-1,25. In proposito si è fatta molta disinformazione, fino a lasciar intendere che sia consentita tale oscillazione nella quantità di principio attivo, che invece è identica.

In realtà, quando più persone dello stesso sesso, peso ed età assumono un farmaco dalla stessa confezione, la concentrazione plasmatica, il tempo in cui è raggiunta la massima concentrazione nell'organismo, quello di eliminazione e altri parametri cinetici non sono mai del tutto sovrapponibili. Per le stesse dosi di farmaco, formulazione (eccipienti, ecc.) e tipologia di pazienti si può trovare una differenza di bioequivalenza con intervallo compreso tra l'80 e il 125%. Questa differenza non dipende dal farmaco, che è lo stesso, ma dall'individuo. Differenze di analogia portata si possono riscontrare tra lotti dello stesso farmaco, o anche nello stesso individuo che prende lo stesso farmaco in situazioni differenti. Questa variabilità non è mai stata considerata un problema, perché non è quasi mai capace di influenzare la risposta terapeutica.

## Ma è un problema nato oggi, nuovo ...?

Sembra proprio di no.

- *Americans sometimes pay a premium price for brand name drugs when lower-priced products that are "therapeutically equivalent" are available.*



e Svizzera. Questo dato può essere messo facilmente in relazione con la penetrazione, in quei mercati nazionali, del farmaco generico. In Gran Bretagna e in Germania la quota del generico è da tempo superiore al 40% e negli Stati Uniti si ha addirittura il più alto tasso di innovazione farmaceutica e uno dei più alti tassi di penetrazione del generico<sup>12</sup>.

Molti farmaci per la terapia del diabete sono coperti da brevetto fino al 2014, ma per le aziende farmaceutiche è importante difendere il loro *know-how*, mantenere viva la farmacovigilanza e monitorare la letteratura perché le conoscenze non si perdano con il brevetto. Il futuro del diabete è la terapia eziologica, ed è necessaria una ricerca di base orientata a comprenderne i meccanismi con l'obiettivo di intervenire su essi e preservare le beta-cellule pancreatiche dalla distruzione o addirittura rigenerarle. Attualmente la ricerca è focalizzata sulla scoperta di nuove proteine, che consentirà di realizzare nuove formulazioni di farmaci già esistenti o di nuovi farmaci con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più simili alle proteine endogene. I principali problemi sono collegabili alle problematiche di ricerca della *primary care*. Infatti, tutti i prodotti considerati *benchmark* hanno il brevetto scaduto e i prezzi molto bassi. Un progetto di R&S richiede investimenti elevati, difficilmente conciliabili con un basso costo sul mercato. Anche per questo motivo è nato il Progetto "Incretine e Diabete". Il progetto nasce fondamentalmente da un documento AIFA sull'innovatività terapeutica, in cui il concetto di innovazione non si riferisce solo al meccanismo d'azione della molecola, ma anche a un suo possibile valore aggiuntivo rispetto ai farmaci già esistenti sul mercato.

Certamente il diabete di tipo 2 non è una malattia orfana e diverse sono le opzioni terapeutiche oggi disponibili.

Gli incretino-mimetici e gli inibitori delle DPP-4 si collocano in una posizione di farmaci aventi un meccanismo d'azione totalmente innovativo, ma il cui reale vantaggio terapeutico, rispetto agli altri farmaci del mercato, non è dimostrato, a fronte di un costo nettamente superiore.

Su queste premesse l'AIFA ne ha autorizzato la commercializzazione, ma ha richiesto un sistema di monitoraggio per verificare i potenziali vantaggi terapeutici rispetto alla terapia tradizionale e anche il profilo di sicurezza e la "maneggevolezza d'uso".

È stato quindi avviato un registro sul modello di quello già esistente per farmaci oncologici, che purtroppo spesso è stato percepito come un sistema inquisitorio e vincolante ma che dovrebbe essere visto come un sistema che guida il medico verso una prescrizione più meditata e ragionata. Di fatto il protocollo guida la prescrizione solamente alle indicazioni riportate in scheda tecnica, senza altre limitazioni d'uso<sup>13</sup>.

Due considerazioni da parte della Medicina Generale.

La prima è che il monitoraggio deve coinvolgere la *primary care*, agevolando il sistema di accesso dei MMG al "sistema esperto"; in una fase finale di valutazione questo aspetto sarà opportunamente tenuto presente per facilitare in futuro la presa in carico da parte dei MMG dei pazienti eleggibili ai nuovi trattamenti.

La seconda riflessione è che i piani terapeutici dei nuovi antidiabetici dovranno avere una durata congrua e non protrarsi per anni, per dare ai malati che ne hanno correttamente la necessità la possibilità di andare incontro ai benefici del farmaco.

Come riportato nell'editoriale del Bollettino di Informazione sui Farmaci n. 4/2008<sup>14</sup> "emerge la possibilità di ottenere nuovi ed interessanti dati che confermino o meno la decisione regolatoria iniziale. I quesiti iniziali che hanno portato alla strutturazione dei registri non riguardano solo e sempre i farmaci ad alto costo. Naturalmente gli stessi strumenti risultano utili anche per cercare di approfondire i fattori che condizionano la variabilità prescrittiva nel territorio. Per questo sarebbe sempre più auspicabile l'adozione da parte delle realtà locali dei registri come piattaforma da cui partire per processi di audit e verifica dell'appropriatezza prescrittiva.

La variabilità è legata a processi diagnostici, ad una epidemiologia, a confidenze terapeutiche o solo a strategie di mercato differenti?".

## Conclusioni

In questi anni 2000, con la crisi del *welfare*, l'enfasi posta sul risparmio, sulla riduzione della spesa, sul pareggio delle risorse allocate per la spesa farmaceutica nei Fondi Sanitari Regionali, ha per inevitabile inerzia quasi completamente fatto dimenticare i corretti obiettivi del SSN che non possono essere riassunti né nel risparmio né nella lotta agli sprechi bensì nella selezione di processi e attività di cura improntate all'efficacia ed alla appropriatezza.

Tale processo non ha peraltro interamente utilizzato alcune risorse, come lo sviluppo dei *farmaci generici*, che hanno contribuito in maniera sostanziale a riequilibrare i costi in alcuni paesi come il Regno Unito e la Germania, *senza sostanzialmente intaccare il profilo di qualità del sistema di cura*.

In tutta Europa la spesa per i farmaci è in continuo aumento: le cause di questa tendenza sono da individuare nell'invecchiamento della popolazione, nell'aumento del numero di pazienti trattati per patologie croniche e cronicizzate sia in termini di copertura che di compliance, nella crescente immissione in commercio di nuovi farmaci spesso ad alto costo, basti pensare alla cura per i malati oncologici o i nuovi farmaci per la terapia dell'artrite reumatoide.



Figura 4.

Sito della FDA che fornisce la possibilità di visionare *The orange book*, che contiene la lista di farmaci approvati che possono essere usati in maniera intercambiabile.

Vista l'attuale situazione italiana, non resta che completare l'opera già avviata attraverso una modifica della legislazione sulla copertura brevettale adeguandola a quella europea, un intervento costante dell'AIFA sulla trasparenza dei controlli (dalle materie prime alla filiera distributiva) e provare un'operazione simile all'"Orange book" dell'FDA (Fig. 4).

## Bibliografia

- 1 Caputi AP. *Solo con il coinvolgimento pieno dei medici e dei farmacisti sarà possibile creare le basi per il decollo dei generici*. Il Sole 24 Ore Sanità "Equivalenti: il futuro del Farmaco" 2007;35(Suppl):24-5.
- 2 Coletta D. *L'equivalenza fra farmaci*. Toscana Medica 2007;(9):23-4.
- 3 Henney JE. *Complications related to vascular hemostasis devices*. JAMA 1999;282:1995.
- 4 Pearce GA, McLachlan AJ, Ramzan I. *Bioequivalence: how, why, and what does it really mean?* J Pharm Pract Res 2004;34:195-200.
- 5 *FDA drug list: key to generic substitution*. FDA Consum 1979;13:15-7.
- 6 Nightingale SL, Morrison JC. *Generic drugs and the prescribing physician*. JAMA 1987;258:1200-4.
- 7 Parjoie R, Tassin JM, Parotte M, Cherrier C, Mathe JP, Rauch A, et al. *Les médicaments génériques. Analyse des prescriptions et des déli- vrances de sept principes actifs en Champagne-Ardenne et Lorraine*. Rev Med Ass Maladie 2004;35:109-18.
- 8 Rasi G. *Perché un numero dedicato agli equivalenti*. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008;14:99-100.
- 9 Perucca E. *Equivalenti nelle sotto-popolazioni fragili: il punto di vista del farmacologo*. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008;14:118-20.
- 10 Tamir O, Halkin H, Shemer J. *Generic drug substitution*. Harefuah 2006;145:691-5, 701.
- 11 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations*. 28<sup>ed</sup> ed. 2008. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/ecpreface.htm>.
- 12 Foresti G. *Generico e ricerca*. Quaderni della SIF 2008;4:18-9.
- 13 Buonamico CM. *R&S per combattere il diabete. Nuove molecole e nuovi dispositivi di somministrazione*. AboutPharma 2007;(53):33-6.
- 14 *La via italiana agli studi di post-marketing*. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008;15:145-6.

## La terapia con microinfusore: selezione e gestione del paziente

Angela Girelli

U.O. Diabetologia,  
Azienda Spedali Civili Brescia

### PAROLE CHIAVE

- Diabete mellito tipo 1
- Terapia insulinica intensiva
  - Microinfusore

### CORRISPONDENZA

ANGELA GIRELLI  
angela.girelli@gmail.com

### Riassunto

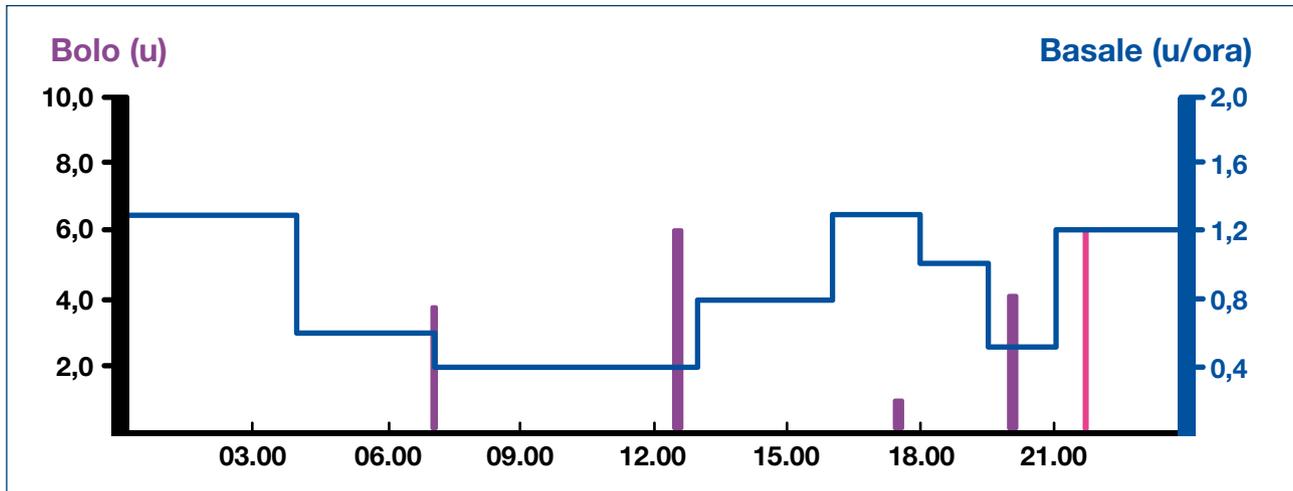
L'infusione insulinica sottocutanea continua con microinfusore può essere considerata a tutt'oggi il gold standard della terapia insulinica. La selezione e la formazione del paziente sono il punto critico per il successo della *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*: è necessario un programma di "educazione continua" da realizzarsi con il supporto di un team di cura specializzato in tale tipo di terapia.

### Introduzione

Gli obiettivi della terapia insulinica intensiva stabiliti dai *Diabetes Control and Complication Trials* (DCCT) sono quelli di ottenere una glicemia il più possibile vicina alla norma, evitare crisi ipoglicemiche e garantire la migliore qualità di vita possibile<sup>1,2</sup>. Nel diabete di tipo 1 lo schema terapeutico che più si avvicina al modello fisiologico è il modello "basal-bolus" in cui si somministra insulina in modo da riprodurre la secrezione basale e quella stimolata dal pasto. Questi obiettivi sono raggiungibili sia con un trattamento multi-iniettivo (*Multiple Daily Injections*, MDI) che con l'infusione continua mediante microinfusore (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII). Malgrado i progressi ottenuti con la terapia multi-iniettiva, il gold standard della terapia insulinica rimane a tutt'oggi l'infusione insulinica sottocutanea continua con microinfusore.

### Cosa è il microinfusore?

Il microinfusore o micropompa o pompa è un piccolo dispositivo computerizzato che alloggia al suo interno un serbatoio per l'insulina costituito da una siringa o cartuccia riempite di insulina ad azione rapida (regolare o analogo rapido). La siringa o cartuccia viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set da infusione costituito da un catetere e una cannula in teflon o ago in metallo. Il sito di infusione da preferire è l'addome (compresi i fianchi) dove l'assorbimento di insulina risulta più rapido, più predittibile e meno influenzato dall'attività fisica rispetto ad altre aree del corpo. Siti alternativi sono la parte superiore del braccio, la parte superiore delle natiche, la faccia superiore esterna delle cosce. L'agocannula e il sito di infusione vanno cambiati ogni 2-3 giorni, il catetere e la siringa ogni volta che sia necessario. Si tratta in pratica di una pompa elettromeccanica indossabile dal paziente, che "imita" il rilascio fisiologico di insulina: infonde insulina ad azione ultra rapida, in parte come insulina basale, automaticamente e continuamente nelle 24 ore (flussi basali) e in parte come boli prima dei pasti o per le correzioni, azionati all'occorrenza dal paziente. Esistono numerosi modelli di microinfusore, di cui alcuni commercializzati in Italia (Fig. 1). Le attuali pompe (cosiddette "smart pumps") si caratterizzano per la notevole precisione, per la sicurezza nell'erogazione, per la presenza di numerosi allarmi e per essere dotate di una serie di funzioni superiori (boli di diverso tipo, calcolo dell'insulina residua, calcolatore di bolo pasto/correzione, profili alternativi, velocità estemporanee) che permettono al paziente una gestione facilitata e una mag-



**Figura 1.** Profilo dell'erogazione sulle 24 ore del flusso basale (u/ora ) e dei boli (u )

giore precisione (algoritmi automatici e individualizzati in base a parametri del singolo paziente) (Fig. 2). Le pompe dell'ultima generazione possono "parlare" con i glucometri, cioè ricevere dai misuratori della glicemia i valori registrati; infine esistono i cosiddetti sistemi integrati, dove il microinfusore è anche il ricevitore dei valori registrati da un sensore interstiziale per il monitoraggio continuo del glucosio. Molto importanti e in via di perfezionamento sono i sistemi di download integrato dei dati delle pompe/sensori che permettono l'analisi a posteriori (da parte del paziente e/o del diabetologo) di tutti i dati relativi alla pompa e agli eventi ad essa correlati, del glucometro e dell'eventuale sensore. Si sta infine assistendo a uno sviluppo dei sistemi di "comunicazione" (telemedicina) per il trasferimento diretto di dati dal paziente al curante senza la necessità di visita ambulatoriale.

## Quale diffusione?

Ad oggi, oltre un quarto di secolo dopo la sua introduzione, la diffusione della CSII è in continua espansione. La diffusione maggiore si è avuta negli Stati Uniti, dove si è passati da 15.000 pazienti nel 1993 ai 280.000 nel 2005, che rappresentano circa il 20-25% della popolazione dei diabetici di tipo 1<sup>3</sup>. In Italia i pazienti trattati con CSII secondo una recente indagine<sup>4</sup> sono stimati in circa 3000, pari a circa il 5% dei diabetici di tipo 1. L'incremento è stato determinato da diversi fattori: sicuramente la disponibilità degli analoghi rapidi ha determinato un netto miglioramento dei risultati ottenibili con la pompa rispetto all'uso della regolare<sup>5</sup>. Anche gli sviluppi tecnologici degli ultimi 10-15 anni sono stati molto importanti per garantire una maggiore sicurezza, precisione, facilità dell'utilizzo. Il fattore forse però determinante nel successo della terapia con CSII, e quindi la sua ripresa dopo il transitorio abbandono della seconda metà degli anni ottanta dovuta alla segnalazione di un incremento di complicanze acute (chetoacidosi, ipoglicemie gravi, infezioni)<sup>6,7</sup>, è sicuramente l'educazione terapeutica dei pazienti. È ormai accertato che l'uso della pompa può garantire i risultati attesi e non



**Figura 2.** Alcuni modelli di microinfusore (Accu-chek Spirit, Animas 2020, Paradigm Real Time, OmniPod\*, Deltec Cozmo\*, NiliMEDIX\*).  
\* Non in commercio in Italia.

comportare un aumento delle complicanze acute se il paziente è adeguatamente formato alla gestione di una terapia "impegnativa" per il paziente stesso ma anche per il team specialistico (medico, infermiere professionale, dietista, psicologo) responsabile

della complessità della gestione e monitoraggio nella fase iniziale e nel tempo<sup>8,9</sup>.

## Quali sono i vantaggi e gli svantaggi della terapia con CSII?

I vantaggi farmacocinetici della pompa rispetto alla terapia multi-iniettiva sono legati al fatto che il microinfusore utilizza esclusivamente insulina ad azione rapida (analogo), che ha una minor variabilità individuale nell'assorbimento (< 3%) rispetto all'insulina ad azione intermedia (dal 10 al 52%), garantendo quindi maggiore stabilità glicemica<sup>10</sup>. L'utilizzazione, per alcuni giorni, di un unico sito di infusione, la presenza di un piccolo deposito sottocutaneo riducono ulteriormente la variabilità nell'assorbimento dell'insulina. Grazie a questi vantaggi farmacocinetici la CSII, se ben utilizzata, risulta il miglior mezzo a disposizione per ottimizzare il controllo glicemico.

Rispetto alla terapia multi-iniettiva tradizionale la CSII permette di raggiungere valori di emoglobina glicata simili o lievemente inferiori, con una differenza di circa lo 0,5%<sup>11,12</sup>. Con CSII, rispetto a MDI, la glicemia media, così come la variabilità glicemica, sono inferiori<sup>12,13</sup>. I pazienti che traggono il maggior beneficio in termini di controllo glicemico dalla CSII sono quelli che presentano il peggior controllo glicemico iniziale, e la riduzione della HbA<sub>1c</sub> passando a CSII è direttamente proporzionale al valore di Hb durante MDI<sup>14</sup>. I pazienti in CSII hanno un fabbisogno insulinico inferiore (di circa il 14%) rispetto ai pazienti in terapia con MDI. Confrontando i due trattamenti, non sembra esserci differenza nel peso corporeo tra i pazienti in terapia con CSII o con MDI tradizionale<sup>11,12</sup>. La CSII riduce gli episodi ipoglicemici, aumenta la sensibilità individuale all'ipoglicemia e la risposta degli ormoni della controregolazione<sup>15,16</sup>. A tutt'oggi gli studi di confronto tra CSII e MDI con glargine non permettono di trarre conclusioni definitive in merito alla superiorità di uno dei 2 trattamenti. I trial randomizzati sembrano peraltro suggerire che la CSII riduce la glicemia media, la variabilità glicemica e il fabbisogno insulinico più della MDI con glargine<sup>13,17,18</sup>.

I pazienti che utilizzano l'infusore riferiscono un maggior gradimento della terapia e una migliore qualità della vita rispetto ai pazienti in terapia con MDI<sup>19-21</sup>: questo gradimento è legato alla maggiore flessibilità nello stile di vita, a un minor timore dell'ipoglicemia, a minori fastidi quotidiani legati all'iniezione.

## Quali sono le indicazioni all'utilizzo della CSII?

Le attuali linee guida di riferimento relative alle indicazioni all'uso della CSII sono quelle dell'*American Diabetes Association* (ADA), del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) e gli Standard Italiani di Cura<sup>22-24</sup>. Questi documenti hanno indicato direttive utili per selezionare i pazienti anche se non sempre sono del tutto sovrapponibili.

L'indicazione principale all'uso è la ricerca di un miglior controllo glicemico (Tab. I), cioè il non raggiungimento del target (HbA<sub>1c</sub>)

pur seguendo un regime multi-iniettivo ottimale<sup>6,25</sup> che comprenda un'educazione completa, la massima attenzione alla tecnica di iniezione e di automonitoraggio e l'uso di glargine. Anche la presenza di ripetuti episodi ipoglicemici o di ipoglicemie asintomatiche rappresenta un'indicazione all'uso del microinfusore<sup>23,24</sup>. Altre indicazioni alla terapia con microinfusore sono: il *dawn phenomenon*, la sensibilità eccessiva all'insulina (< 20 U/die o < 0,4 U/kg), la gravidanza<sup>23,25</sup>. Le donne diabetiche che desiderano una gravidanza e che presentano un controllo metabolico particolarmente difficile sotto terapia multi-iniettiva dovrebbero passare alla terapia con pompa prima del concepimento. La terapia con pompa può essere iniziata con sicurezza durante la gravidanza in pazienti attentamente selezionate<sup>6</sup>.

Per quanto attiene i motivi personali si osserva che i pazienti con uno stile di vita attivo e con abitudini variabili sono spesso i migliori candidati all'uso del microinfusore, specie se presentano un controllo metabolico insufficiente dopo terapia multi-iniettiva ottimizzata<sup>12,22,24</sup>.

Le indicazioni cliniche non sono sufficienti a garantire il successo della terapia. È infatti fondamentale che il paziente sia motivato, accetti e sia in grado di gestire la propria malattia, abbia attese realistiche sull'efficacia della CSII, abbia capacità intel-

**Tabella I. Indicazioni-controindicazioni all'uso del microinfusore.**

INDICAZIONI
• Mancato raggiungimento dell'obiettivo metabolico nonostante terapia insulinica intensiva
• Ipoglicemia grave, ipoglicemia asintomatica
• Instabilità metabolica
• Gravidanza o pianificazione del concepimento
• Estrema insulino-sensibilità (< 20 u/die)
• Grave insulino-resistenza nelle prime ore del mattino ( <i>dawn phenomenon</i> ) o nel tardo pomeriggio ( <i>dusk phenomenon</i> )
• Necessità di orari flessibili
• Complicanze microangiopatiche iniziali precoci, in pazienti con insoddisfacente controllo metabolico nonostante terapia intensificata
• Miglioramento della qualità di vita
CONTROINDICAZIONI
• Rifiuto dello strumento
• Incapacità nella gestione dello strumento
• Non esecuzione dell'autocontrollo (almeno 4 controlli/die)
• Non volontà, desiderio ottimizzazione controllo
• Non aderenza alla terapia
• Disturbi psichici
• Mancata motivazione a collaborare con il team
• Ipoacusia (relativa)
• Deficit visivi gravi/cecità (relativa)

lettive e abilità tecniche, abbia stabilità emotiva e possibilmente il sostegno della famiglia o di altre persone di riferimento. La CSII è controindicata nei pazienti che presentano gravi problemi comportamentali, che controllano raramente la glicemia, che non accettano lo strumento o che non sono in grado di gestirlo (Tab. I). D'altra parte è stato recentemente riportato che anche pazienti che presentano le classiche controindicazioni possono ottenere benefici dalla CSII, purché il servizio di diabetologia sia ben organizzato e il team dedicato alla CSII abbia un'esperienza ottimale<sup>26</sup>.

Evidenze relative alla terapia con pompa nei diabetici di tipo 2 sono piuttosto scarse. Dagli studi disponibili<sup>12</sup> emerge che la pompa permette di migliorare il controllo metabolico ma non vi sono ancora indicazioni delle società scientifiche a tale utilizzo.

## La gestione del paziente con CSII

La terapia con microinfusore rappresenta l'opzione terapeutica ottimale in alcune specifiche, selezionate condizioni. Necessita di una scrupolosa selezione dei pazienti candidati e di una loro approfondita, continua formazione, di un approccio integrato delle diverse figure professionali (medico, infermiere professionale, dietista, psicologo), di percorsi assistenziali "dedicati" che garantiscano sia nella fase d'inizio che nel follow-up a breve e a medio/lungo termine la riuscita e la sicurezza della terapia con microinfusore.

## Selezione e preparazione del paziente

La valutazione complessiva delle indicazioni/controindicazioni e di tutti gli altri eventuali elementi (profilo psico-attitudinale, fattori clinico/biologici, fattori sociali quali famiglia, lavoro, possibilità di accedere alla struttura) che possono determinare un rapporto costo/beneficio favorevole permette di porre una corretta indicazione alla terapia con CSII. Il diabetologo che propone al paziente la terapia con microinfusore deve garantire che il paziente abbia la volontà e la capacità di ottimizzare il controllo metabolico e abbia già acquisito una buona gestione della terapia intensiva. Il percorso educativo deve fornire le adeguate informazioni precedenti l'inizio della terapia relative ai benefici, a obiettivi realistici e aspettative della terapia con microinfusore e ai rischi potenziali della terapia con microinfusore. Si deve infine scegliere lo strumento tenendo conto dei bisogni e delle preferenze del paziente, della disponibilità e risorse della struttura, delle disposizioni amministrative dell'ASL di appartenenza. Una possibile *check list* di argomenti (obiettivi educativi) da verificare prima dell'inizio della terapia è riportata nella Tabella II.

### Inizio terapia

L'inizio della terapia viene generalmente realizzato in regime ambulatoriale o di day hospital (solo situazioni particolari quali la gravidanza possono richiedere il ricovero ospedaliero). L'inizio della terapia si realizza con il posizionamento (preferibilmente mattutino) del microinfusore e permanenza in reparto fino a sera:

**Tabella II.** *Check list educativa prima dell'inizio della terapia con microinfusore.*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica della buona gestione della terapia intensiva con particolare riferimento a:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– autocontrollo (tecniche/interpretazione)</li> <li>– definizione obiettivi glicemici</li> <li>– prevenzione e gestione iperglicemia (conoscenza e utilizzo fattore sensibilità)</li> <li>– prevenzione/correzione ipoglicemia</li> <li>– gestione dei carboidrati (conteggio carboidrati, rapporto CHO/I)</li> <li>– gestione attività fisica</li> </ul> </li> </ul>
• Benefici, obiettivi realistici e aspettative/impegno richiesto della terapia con microinfusore
• Rischi possibili della terapia con microinfusore.
• Modalità generali di funzionamento e utilizzo del microinfusore
• Addestramento tecnico con infusore

questo permette al team di monitorare strettamente la glicemia, eseguire i diversi colloqui educativi (medico, IP, dietista, eventualmente psicologo) necessari per affrontare il kit "minimale" di competenze che il paziente deve acquisire. Il paziente verrà addestrato all'utilizzo tecnico della macchina dalla programmazione della basale alla gestione dei boli. Il programma d'insegnamento prevede step graduali per fornire al paziente il tempo necessario per acquisire e mettere in atto le diverse competenze. Al paziente viene comunque fornita la reperibilità del diabetologo, che sarà contattato in caso di necessità (Tab. III).

**Tabella III.** *Check list educativa all'inizio della terapia con microinfusore.*

• (Ri)Definizione obiettivi glicemici
• Indicazioni per aggiustamento del bolo
• Indicazioni per gestione dei flussi basali
• Funzionalità e gestione del microinfusore e del set di infusione
• Gestione quotidiana: <ul style="list-style-type: none"> <li>– igiene personale</li> <li>– rapporti sessuali</li> <li>– gestione pratica dello strumento in relazione all'attività fisica</li> </ul>
• Prevenzione/trattamento infezioni sottocute in sede inserimento catetere
• Prevenzione/trattamento ipoglicemia
• Prevenzione/trattamento iperglicemia, chetoacidosi
• Gestione dei carboidrati nella dieta (scambi equivalenti/conteggio/rapporto I/CHO)
• Sospensione CSII e ritorno alla terapia sottocutanea
• Indicazioni a quando ricorrere al curante

## Follow-up

Nella fase immediatamente successiva all'inizio della terapia (primo periodo di utilizzo) il paziente viene visto ambulatoriamente con controlli a distanza ravvicinata (ogni 1/2 settimane) ed eventuali contatti telefonici. In questa fase il diabetologo, coadiuvato dall'infermiere professionale e dal dietista, realizza l'aggiustamento fine delle velocità basali (attraverso le verifiche dei profili diurni e notturni con digiuno) e dei boli; si prosegue il percorso formativo del paziente alla gestione della terapia con CSII. Si verifica inoltre l'acquisizione della capacità di aggiustamento della terapia (boli/flussi basali); il rispetto delle regole di sicurezza; l'accettazione nel quotidiano; l'efficacia terapeutica. Il paziente, una volta concluso il percorso di iniziazione e assestamento, viene valutato ambulatoriamente a cadenza variabile in funzione delle necessità cliniche e formative dello stesso (ogni 1-3 mesi). In questa fase il diabetologo verifica la capacità di aggiustamento della terapia (boli/flussi basali), il rispetto delle regole di sicurezza, l'accettazione nel quotidiano e chiaramente l'efficacia terapeutica. Sarà molto importante monitorare nel tempo, oltre che l'HbA<sub>1c</sub>, anche gli eventuali episodi di ipoglicemia/iperglicemia grave e le modalità di gestione della terapia da parte del paziente (Tab. IV).

## Conclusioni

La terapia con CSII è impegnativa non solo dal punto di vista economico; se utilizzata in maniera non appropriata può addirittura essere rischiosa per il paziente o non portare comunque ai risultati sperati. La selezione e la formazione del paziente sono il punto critico: è necessario un programma di "educazione continua" da realizzarsi con il supporto di un team di cura specializzato in tale tipo di terapia.

**Tabella IV. Follow-up del paziente con microinfusore.**

<b>A BREVE TERMINE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimizzazione gestione bolo pasto/bolo correzione e della basale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestione di situazioni non abituali:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– pasto di lunga durata</li> <li>– gestione della terapia durante attività fisica</li> <li>– gestione della CSII in caso di viaggi (fusi orari, metal detector); sbalzi termici</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestione terapia in caso di malattie intercorrenti</li> </ul>
<b>A MEDIO-LUNGO TERMINE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifiche periodiche della gestione della terapia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica clinica:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA<sub>1c</sub></li> <li>– variabilità glicemica</li> <li>– ipoglicemie</li> <li>– iperglicemie gravi</li> <li>– infezioni</li> <li>– peso corporeo</li> <li>– soddisfazione del paziente/qualità della vita</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica adesione controlli ambulatoriali</li> </ul>

## Bibliografia

- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
- Selam JL. *Highlights of the international meeting on new technologies for insulin replacement*. Infusystems International 2005;4:17-20.
- Bruttomesso D, Costa S, Crazzolara D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A; and Italian Study Group on Diffusion of CSII. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy*. Diabetes Res Clin Pract 2006;74: S130-4.
- Colquitt J, Royle P, Waugh N. *Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis*. Diabet Med 2003;20:863-6.
- Pickup J, Keen H. *Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:593-8.
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H. *Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion: audit of medical care*. Am J Med 1985;79:685-91.
- Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugeudre D. *Technical risks with subcutaneous insulin infusion*. Diabetes Metab 2006;32:279-84.
- Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. *Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy*. Diabetes Metab Res Rev 2002;18(Suppl 1):S14-S20.
- Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. *Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabetologia 1983;24:326-9.
- Pickup J, Martin M, Kerry S. *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. Br Med J 2002;324:705-8.
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. *Insulin pump therapy. A meta-analysis*. Diabetes Care 2003;26:1079-87.
- Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. *In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine*. Diabet Med 2008;25:326-32.
- Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c*. Diabetes Care 2004;27:2590-6.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. *Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes*. Diabetes Care 1996;19:324-7.
- Lenhard MJ, Reeves GD. *Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy*. Arch Intern Med 2001;161:2293-300.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WW. *A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine*. Diabetes Care 2004;27:1554-8.

- <sup>18</sup> Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al.; for the Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII*. Diabetes Care 2005;28:533-8.
- <sup>19</sup> Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. *Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in type 1 diabetes*. Diabet Med 2007;24:607-17.
- <sup>20</sup> Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, et al.; on behalf of the 5-Nations Study Group. *Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial*. Diabet Med 2005;23:141-7.
- <sup>21</sup> Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al.; on behalf of the EQUALITY study Group. *Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections*. Diabet Med 2008;25:213-220.
- <sup>22</sup> American Diabetes Association. *Continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S110.
- <sup>23</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. *Final appraisal determination. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus (review of technology appraisal guidance 57)*. London: NICE 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA151Guidance.pdf>.
- <sup>24</sup> AMD-SID-Diabete Italia. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*. Torino: Infomedica Srl 2007.
- <sup>25</sup> Pickup J, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. *Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily injections or subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability*. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:232-7.
- <sup>26</sup> Rodrigues IA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA. *Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service*. Diabet Med 2005;22:842-9.

### 1. La terapia con microinfusore

- determina un aumento del fabbisogno insulinico
- è maggiormente efficace nei pazienti con buoni valori di HbA<sub>1c</sub> di partenza
- aumenta il rischio di ipoglicemia grave
- determina un calo di HbA<sub>1c</sub> proporzionale al valore di HbA<sub>1c</sub> in terapia MDI

### 2. Il deposito s.c. che si forma con l'infusione insulinica continua mediante microinfusore:

- è sovrapponibile a quello che si forma con 2-3 somministrazioni/die di insulina ad azione intermedia
- permette di mimare perfettamente la secrezione fisiologica del pancreas
- è di modesta entità
- quasi sempre si libera in modo poco prevedibile, risultando l'unico limite della terapia
- viene assorbito per circa il 40% per via peritoneale

### 3. La terapia con microinfusore:

- permette di saltare un pasto senza alterare l'equilibrio glicemico
- adeguа automaticamente la dose di insulina da somministrare in base alla glicemia del momento
- permette una somministrazione insulinica completamente fisiologica
- elimina il rischio di chetoacidosi
- fa aumentare il rischio di ipoglicemie

### 4. Il microinfusore:

- è controindicato in chi ha più di 60 anni
- andrebbe applicato a tutti i diabetici di tipo 1, unico limite è il costo
- permette una completa autonomia, tanto che il controllo glicemico è necessario solo in caso di malattia
- trova applicazione nei casi di perdita della sensibilità all'ipoglicemia
- non va applicato se il paziente è monocolo e/o privo di un arto e/o privo del diploma di scuola media inferiore

### 5. Per quanto riguarda l'educazione del paziente alla gestione della terapia, è giusto che il paziente:

- apprenda la gestione del microinfusore autonomamente
- sia studiato dal punto di vista metabolico in ambiente ospedaliero, quindi, se idoneo, possa iniziare la terapia, ma solo durante l'ospedalizzazione
- sia trattato con molta rigidità per non pregiudicare il successo terapeutico
- nei primi giorni della terapia non sia mai contattato dal medico, ai fini di responsabilizzarlo maggiormente
- debba poter contare, specie all'inizio, su una assistenza 24 ore su 24

# Il Medico di Medicina Generale e la diagnosi precoce del "piede diabetico"

*Approccio, strumentazione e manovre per far fronte adeguatamente, secondo EBM, a una necessità professionale importante e in tempi compatibili per la Medicina Generale*

**Italo Paolini**  
**Marco Passamonti\***  
**Angelo Rossi\*\***  
**Gerardo Medea\*\*\***

Medico di Medicina Generale, Arquata del Tronto (AP);  
 \* Medico di Medicina Generale, Fagnano Olona (VA); \*\* SIMG, Brescia; \*\*\* Responsabile Area Metabolica SIMG, Brescia

## PAROLE CHIAVE

Piede diabetico • Prevenzione neuropatia • Indice caviglia-braccio

## CORRISPONDENZA

ITALO PAOLINI  
 paolini.italo@simg.it

## Riassunto

La diagnosi e prevenzione dello sviluppo del "piede diabetico" richiede un approccio ben definito e standardizzato da parte del Medico di Medicina Generale. L'articolo illustra sinteticamente l'organizzazione della visita e le principali manovre richieste per tale esigenza professionale.

## Introduzione

L'assistenza al paziente affetto da diabete mellito (DM) rappresenta, per il Medico di Medicina Generale (MMG), una vera e propria sfida organizzativa, se vi è volontà e necessità di gestire in maniera proattiva e dare un livello assistenziale uniforme a questi pazienti.

Le componenti generali degli elementi organizzativi, utili al superamento della tradizionale medicina di attesa, sono:

- personale di studio;
- gestione per appuntamenti;
- *recall-system*;
- uso routinario di cartella clinica elettronica evoluta e costante registrazione dati;
- strumenti diagnostici:
  - martelletto;
  - bilancia e statimetro;
  - diapason e monofilamento;
  - minidoppler;
  - riflettometro per glicemia;
  - strisce reattive per glicemia ed esame urine.

Le cure primarie, e in particolare il MMG, devono perseguire, nel soggetto diabetico, questi obiettivi:

- trattamento intensivo mirato a ottimizzare i valori di emoglobina glicata (A1c);
- la riduzione dei livelli di colesterolo-LDL fino al raggiungimento del target raccomandato;
- la riduzione della pressione arteriosa fino all'ottenimento del target raccomandato;
- l'esame del fondo oculare per il monitoraggio e la prevenzione della retinopatia diabetica;
- la *valutazione del piede e l'educazione del paziente* al riguardo.

Oggetto di questo articolo è proprio il trasferimento di conoscenze e contenuti operativi per realizzare un modello di approccio alla gestione del piede diabetico (PD) in Medicina Generale. Il Gruppo di Studio Piede Diabetico della Società Italiana di Diabetologia, già nel dicembre 1999, ha definito il PD come "un piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica"<sup>1</sup>.

Esso rappresenta una delle complicanze più invalidanti della malattia diabetica.

Le ulcerazioni all'estremità ditali degli arti inferiori e le amputazioni sono ben conosciute e temu-

te da tutti i pazienti affetti da DM, ma l'aspetto stimolante, particolarmente per il MMG, è l'affermazione che giudica dette complicazioni tra le maggiormente prevenibili<sup>2</sup>.

Il PD è di gran lunga la causa più comune di amputazione non-traumatica a carico degli arti inferiori<sup>3</sup>.

I dati ISTAT<sup>4</sup> mostrano un'incidenza di amputazioni degli arti inferiori di 12.000 casi/anno, l'incidenza attesa delle lesioni attive del PD è intorno a 100.000 casi/anno.

Il PD interessa circa il 2,5% della popolazione diabetica; il 15% sarà, nel corso della vita, interessato da una lesione ulcerativa e l'84% delle amputazioni è preceduta da una lesione ulcerativa. Emerge, allora, in modo dirimpante che se vogliamo ridurre le amputazioni maggiori dobbiamo curare, o meglio prevenire, le lesioni ulcerative<sup>1</sup>.

La maggior parte delle problematiche ai piedi, nel soggetto con DM, può essere prevenibile con una precoce ricerca delle condizioni patogenetiche, realizzando, quindi, una pronta diagnosi e un rapido e corretto trattamento. Diagnosi precoce e prevenzione delle lesioni ulcerative sono azioni in grado di ridurre le amputazioni<sup>1</sup>.

Anche le annuali raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA)<sup>5</sup> rimarcano come l'esame dei piedi possa e debba essere realizzato nell'ambito del setting della Medicina Generale, annualmente, riconoscendo, quindi, un importante compito professionale al MMG.

## Eziopatogenesi e fattori di rischio

Il PD è correlato alla presenza di una complicanza neuropatica e/o vasculopatica. Ovviamente le due complicanze possono essere presenti nello stesso individuo.

In modo semplicistico, ma estremamente utile nella pratica clinica del MMG, possiamo classificare in 5 stadi di "gravità" la storia naturale del PD<sup>6</sup>:

- stadio 1 = piede normale;
- stadio 2 = piede a alto rischio;
- stadio 3 = presenza di lesioni ulcerative;
- stadio 4 = presenza di processi infettivi;
- stadio 5 = presenza di lesioni necrotiche.

L'identificazione dei soggetti in stadio 2, da parte del MMG, consente di apportare correzioni, dove possibile, e prevenire o ritardare la comparsa delle ulcere e delle loro conseguenze<sup>5</sup>. Questo è possibile conoscendo e identificando la popolazione a maggior rischio di ulcere o di amputazioni, ovvero i pazienti diabetici con le seguenti caratteristiche<sup>5</sup>:

- > 10 anni dalla diagnosi;
- sesso maschile;
- controllo glicemico non adeguato;
- presenza di complicanze cardiovascolari o retiniche o renali;
- neuropatia periferica;
- alterata biomeccanica del piede (dovuta a modificazioni dell'architettura osteoarticolare e della morfologia del piede);
- arteriopatia oclusiva periferica;
- evidenza di segni di pressione aumentata (eritema, emorragia sotto una lesione callosa);
- anamnesi positiva per pregresse ulcere o amputazioni;
- severa onicopatia.

La forma più comune è la polineuropatia distale simmetrica, che è l'espressione di un danno a carico del sistema nervoso periferico, somatico e vegetativo<sup>7</sup> con conseguente compromissione di tutte e tre le componenti: sensitiva, motoria e vegetativa<sup>8</sup>.

Le tappe che conducono all'ulcera prima e all'amputazione poi sono schematicamente riportate nelle Figure 1 e 2.

Diversi microtraumi (scarsamente considerati a causa di una ridotta sensibilità per neuropatia) legati a calzature inadatte, progressive deformità del piede, secchezza cutanea (componente

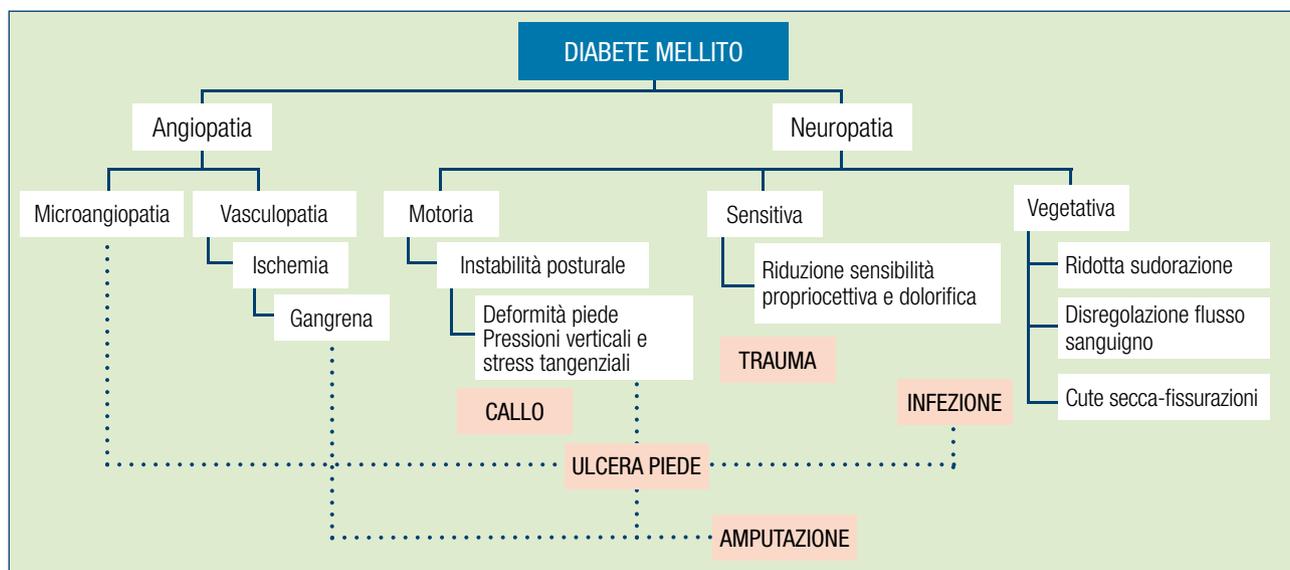
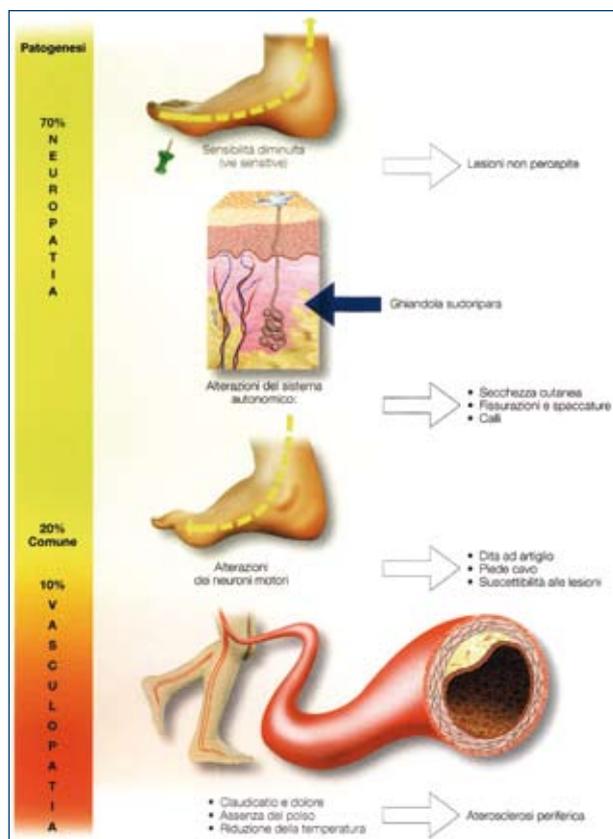


Figura 1.

Rapporti tra angiopatia, neuropatia, ulcere e amputazione.



**Figura 2.** Componenti patogenetiche e sintomi nel piede diabetico.

della neuropatia autonoma), provocano microlesioni cutanee che guariscono lentamente (o non guariscono) per la vasculopatia e la tendenza alle infezioni (per le ridotte difese locali e generali).

Le microlesioni evolvono in ulcere che si approfondiscono, fino a interessare l'osso; si sviluppa la gangrena, inizialmente localizzata e poi in estensione progressiva, che rende necessaria l'amputazione.

### Sintomatologia

L'evento iniziale sintomatico della neuropatia sensitiva è la graduale perdita della sensibilità vibratoria. La compromissione delle fibre di grosso calibro porta alla diminuzione della sensibilità tattile e propriocettiva, mentre l'interessamento neuropatico a carico delle fibre di piccolo calibro riduce la sensibilità dolorifica e termica. Clinicamente, il deficit sensoriale si manifesta inizialmente a livello delle dita dei piedi, interessando via via distretti più prossimali con il classico andamento definito "a calza".

Tipiche sono le parestesie e le disestesie neuropatiche che possono giungere fino all'anestesia. Alcuni casi presentano un dolore lancinante, sordo, profondo oppure urente, configurando il quadro di neuropatia dolorosa<sup>9</sup>.

Anche la presenza della neuropatia motoria è causa della genesi del piede neuropatico perché è responsabile delle alterazioni

morfostrukturali e funzionali del piede. L'interessamento dei muscoli intrinseci del piede (lombricali e interossei) portano alla perdita della loro funzione stabilizzatrice configurando l'aspetto delle dita ad artiglio o a martello (Fig. 3).

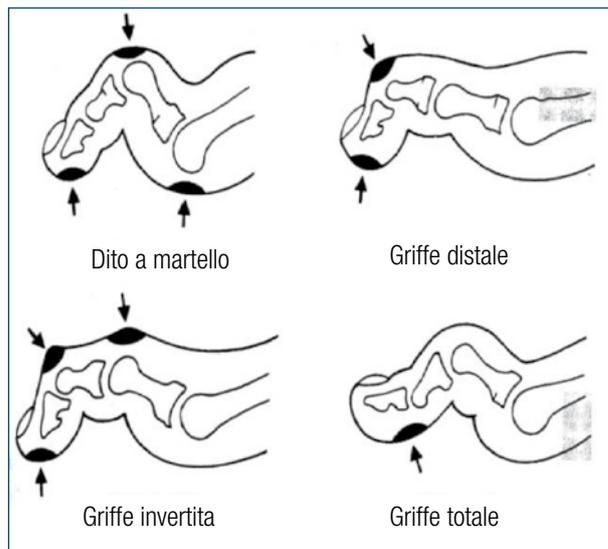
Queste alterazioni<sup>8</sup> modificano in modo sempre più significativo il "pattern del passo" e sviluppano aree di ipercarico localizzate, principalmente, a livello metatarsale. Si viene a creare un'alterazione biomeccanica delle superfici d'appoggio del piede che comportano le frequenti aree di ipercheratosi con callosità osservabili e responsabili di un'azione lesiva a carico del tessuto cutaneo e sottocutaneo come un vero corpo estraneo.

La neuropatia autonoma concorre alla patogenesi del PD influenzando l'attività della ghiandola sudoripara induttrice di secchezza cutanea e facilità alle fissurazioni, ma in particolare influenza la vascolarizzazione cutanea e quindi il trofismo della cute<sup>8</sup>.

Manifestazione clinica nota del piede neuropatico è l'osteopatia di Charcot con macroscopiche modificazioni dell'architettura osteoarticolare e della morfologia del piede (osteoporosi diffusa, micro-macrofratture e frammentazioni, lussazioni delle articolazioni con dislocazioni più frequentemente del cuboide o del cuneiforme) (Fig. 4).

### La visita per la valutazione del piede diabetico

L'esame del piede diabetico è bene sia effettuato con cadenza annuale. La presenza di deformità evidenti o neuropatia già diagnosticata comporterà, invece, una valutazione semestrale o trimestrale o l'invio a consulto presso il Servizio di Diabetologia secondo le indicazioni delle raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG "Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al disease management del diabete"<sup>10</sup>.



**Figura 3.** Alterazioni e zone di attrito nella neuropatia motoria.



**Figura 4.**  
Aspetto radiologico dell'osteopatia di Charcot.

Valutazione e registrazione di peso e *Body Mass Index* (BMI), auscultazione cardiaca e valutazione della regolarità del polso, misurazione pressione arteriosa in posizione seduta, che richiedono una cadenza trimestrale, possono essere effettuate contestualmente alla visita annuale per il PD e in genere questa fase precede le manovre con il paziente sdraiato sul lettino.

Alla fine della visita è opportuno consegnare al paziente informazioni scritte per la prevenzione del piede diabetico e istruzioni per l'igiene.

A paziente sdraiato, dopo la valutazione pressoria, si effettua la componente specifica della visita per la valutazione della presenza di vasculopatia e neuropatia.

Nonostante tutti i problemi associati al PD, nella pratica clinica l'esame del piede è frequentemente omesso.

Un lavoro di Bailey<sup>11</sup> documenta che solo il 12,3% dei piedi diabetici era stato sottoposto a esame.

Sono disponibili, a tutt'oggi, una molteplicità di tecniche sofisticate, ma per il MMG sono da privilegiare i test più semplici, che richiedono poco tempo per la loro esecuzione, che sono ripetibili e hanno un basso costo.

L'*esame del piede* comprende:

- La *valutazione ispettiva* della calzatura del paziente (possibili attriti) e del piede stesso (deformità da neuropatia motoria, trofismo ungueale, presenza di infezioni micotiche o altro).
- La *valutazione dei riflessi rotuleo e achilleo*, bilateralmente.
- La *valutazione della soglia di sensibilità vibratoria* (VPT) con diapason graduato. La VPT è il gold standard per quando concerne i test per la neuropatia<sup>12</sup>. Si utilizza un diapason a 128 Hz e lo si posiziona sul primo dito del piede del paziente in esame. Percossi i rebbi del diapason, per generare la vibrazione si posa lo stelo del diapason perpendicolarmente sul dito. Prima di eseguire il test è necessario tranquillizzare il paziente sul fatto che non sentirà alcun male e spiegare che deve segnalare immediatamente quando non avvertirà più la vibrazione, facendogli prima provare sul polso in modo che capisca chiaramente che deve sentire la vibrazione e non la pressione del diapason<sup>12</sup>. Se il paziente avverte la vibrazione fino a quando il diapason si ferma la sensibilità è normale, altrimenti può essere ridotta o assente, se non viene avvertita alcuna vibrazione. Se in possesso di un diapason graduato, il test è di ancor più facile esecuzione, perché basta osservare la scala posta sui

rebbi; in caso contrario, si esegue il test tenendo il pollice sinistro plantarmente al 1° dito del paziente, e con la mano destra si sostiene il diapason.

In questo modo l'operatore può confrontare la sensibilità del paziente con la propria, poiché la vibrazione, attraverso il dito del paziente, gli viene trasmessa.

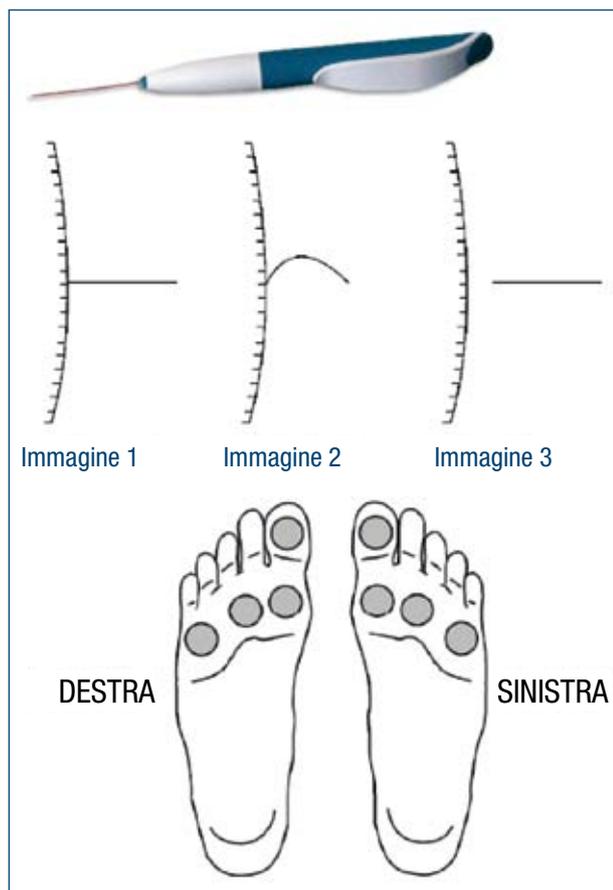
La VPT può essere valutata, anche, e più classicamente, in ambito di assistenza secondaria (diabetologo, neurologo, chirurgo vascolare), con un biotesiometro, chiedendo al paziente di avvertire quando sente la vibrazione. Il test si esegue a livello articolare sul malleolo mediale o dorsalmente sul primo dito del piede. Il cut-off per il rischio di ulcerazione è considerato 25 V.

- La *valutazione della sensibilità tattile* mediante test con un filamento di nylon calibrato (10 g/cm<sup>2</sup>), detto monofilamento di Semmes-Weinstein, mediante pressione sulla superficie dorsale dell'alluce vicino al letto ungueale e a livello di altri punti della pianta del piede (Fig. 5).

Questa la sequenza operativa:

- paziente in posizione supina rimuovendo scarpe e calze;
- dimostrate la sensazione indotta dal filamento sull'avambraccio o sulla mano del paziente, inducendo una deformazione a C del monofilamento per un secondo;
- chiedete al paziente di chiudere gli occhi. Procedete inducendo la deformazione a C del monofilamento per un secondo in ognuno di 4 siti sulla superficie plantare di ciascun piede: la superficie plantare della falange distale dell'alluce e le superfici plantari di 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> testa metatarsale. Il test sul tallone non discrimina chi formerà ulcere. Evitate il test su calli, cicatrici o ulcere; se queste lesioni sono presenti, testate siti adiacenti sulla superficie plantare del piede;
- per minimizzare gli errori testate i differenti siti in una sequenza casuale e ogni sito tre volte: due test reali e uno falso. Dite al paziente: "Io sto toccando la sua pianta dei piedi diverse volte con il filamento. Quando io le chiedo se lo sente, risponda sì o no". Il paziente fa un errore in un sito se dà risposte non corrette due volte su tre. Se il paziente fa un errore in un sito particolare, rifate il test di nuovo più tardi, durante l'esame. Se fa un errore la seconda volta è diagnosticato come insensibile. L'incapacità di sentire accuratamente il monofilamento in un sito su un piede basta a diagnosticare l'alterazione della sensibilità tattile. Piedi freddi o edematosi possono essere falsamente insensibili. Se i pazienti sentono accuratamente il monofilamento, dovrebbero essere testati annualmente;
- il monofilamento dovrebbe essere utilizzato per meno di 100 applicazioni per 24 ore; un uso più frequente indebolisce il filamento, così che esso non applica più una forza di 10 g e dovrebbe essere lasciato riposare per 24 ore. In generale i monofilamenti dovrebbero essere sostituiti ogni tre mesi, o immediatamente se sono curvati o usurati;
- l'evidenza di alterazione della sensibilità tattile correla strettamente con il rischio di ulcere<sup>13-15</sup>.

La positività di più di un test (VPT e sensibilità al contatto con monofilamento) ha una sensibilità dell'87% nel diagnosticare la polineuropatia distale simmetrica. È preferibile che detti



**Figura 5.** Monofilamento di Semmes-Weinstein, modalità e zone di applicazione.

test siano inseriti in un sistema strutturato a punteggio come il *Diabetic Neuropathy Index (DNI)* (Tab. I), che prevede, inoltre, un'ispezione del piede e la valutazione dei riflessi achillei bilateralmente <sup>16</sup>.

Il DNI viene giudicato positivo quando il punteggio ottenuto è > 2 punti.

- La *valutazione della vasculopatia* mediante palpazione dei polsi arteriosi popliteo, tibiale posteriore e pedidio bilateralmente e successiva determinazione dell'indice caviglia-braccio (*Ankle Brachial Index, ABI*) (Fig. 6) <sup>17</sup>, meglio se con sonda minidoppler.

Il test non invasivo più utile per diagnosticare l'arteriopatia periferica (PAD) nei diabetici, da parte del MMG, è l'ABI effettuato con un *doppler flow-meter* portatile per misurare la pressione sistolica in entrambe le braccia (a. radiale) e nelle arterie tibiale posteriore o pedidia. L'indice è calcolato dividendo la pressione più alta misurata alla caviglia e la pressione brachiale più elevata.

Date le limitazioni della storia clinica e dell'esame fisico, nel 2004 <sup>18</sup> l'*American Diabetes Association* ha raccomandato che i medici effettuino lo screening nei diabetici con la misurazione dell'ABI per evidenziare una PAD iniziando a 50 anni e ripetendo la misurazione ogni 5 anni. Lo screening può iniziare

**Tabella I.** *Diabetic Neuropathy Index (DNI).*

Ispezione del piede: <ul style="list-style-type: none"> <li>• deformità</li> <li>• cute secca</li> <li>• callosità</li> <li>• infezione</li> <li>• ulcera</li> </ul>	Normale = 0 Alterate = 1 (se ulcera +1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria all'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1
Test positivo: > 2.	

prima se sono presenti fattori di rischio cardiovascolari multipli.

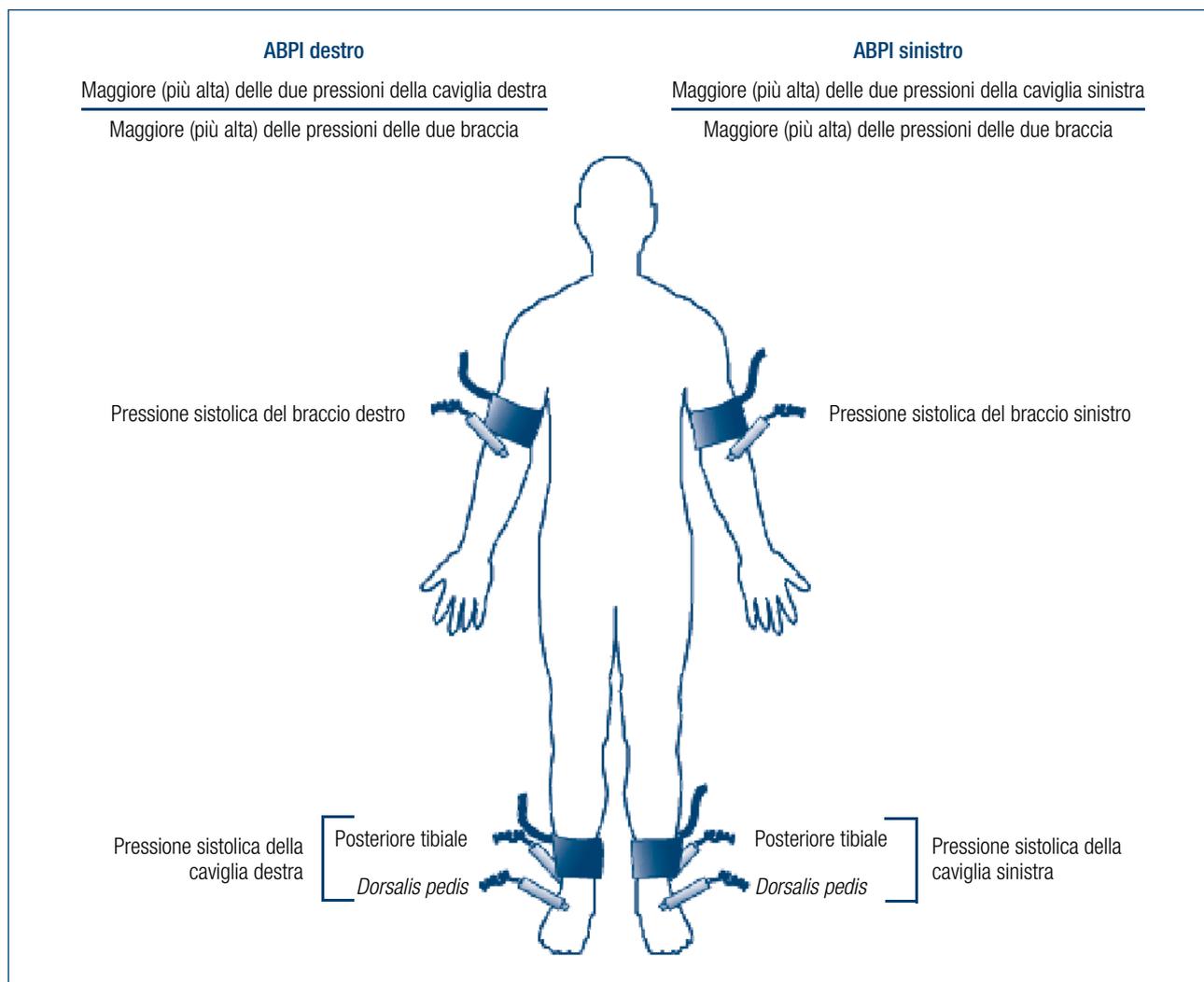
La PAD <sup>19</sup> ha una prevalenza del 20-30% in pazienti con diabete: 10-20% al momento della diagnosi nel diabete tipo 2, 30% in pazienti diabetici oltre 50 anni d'età, e 40-60% in pazienti diabetici con un'ulcera del piede.

La PAD, oltre a causare claudicatio e conseguente disabilità funzionale, aumenta anche il rischio di una coronaropatia concomitante e di malattia cerebrovascolare, ritarda anche la guarigione delle ulcere del piede, facilita l'infezione secondaria ed è un fattore di rischio maggiore per l'amputazione dell'estremità inferiore.

Oltre che nello screening della PAD, nella malattia diabetica la determinazione dell'ABI è raccomandata nelle linee guida ESH/ESC 2007 per l'ipertensione arteriosa <sup>20</sup> come strumento di valutazione del danno d'organo e, più recentemente, come metodica in grado di completare e migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare <sup>21 22</sup> dei soggetti adulti. Il valore di cut-off per definire la normalità è situato a 0,90 e valori inferiori correlano con un aumento del rischio cardiovascolare. Anche valori di ABI superiori a 1,40 sono risultati indicativi per un rischio cardiovascolare più alto <sup>22</sup> e da correlare a una scarsa "comprimibilità" dell'arteria legata a rigidità della parete e calcificazioni. Questa situazione è particolarmente frequente nei soggetti con diabete. Le differenze di rischio riscontrate per i valori di ABI tra 1,11 e 1,40, sia negli uomini che nelle donne, sono alquanto piccole e, dal punto di vista pratico, un ABI compreso in questo range può essere considerato come normale <sup>22</sup>.

Quando il paziente ha terminato la visita, sollevandosi dal lettino, può essere rilevata la pressione arteriosa in ortostatismo, completando così la valutazione della neuropatia autonoma (fissità della f.c. elevata nei cambiamenti posizionali) e dell'eventuale ipotensione ortostatica.

La visita completa annuale al paziente diabetico ha una durata complessiva di circa 15 minuti se adeguatamente standardizzata e inserita in una programmazione attiva con spazi dedicati, e secondo le caratteristiche di medicina proattiva illustrate.



**Figura 6.**  
 Determinazione Ankle Brachial Index (ABI) <sup>17</sup>.

## Conclusioni

Il PD rappresenta la principale complicanza della neuropatia diabetica ed è tra le maggiori cause di disabilità nella popolazione con DM.

Alla luce delle molteplici evidenze in letteratura è necessario, così come raccomandato dalle linee guida specifiche, che il MMG focalizzi l'appropriata attenzione a questa complicanza ancora frequentemente non routinariamente valutata <sup>11</sup>.

I test suggeriti per la valutazione di neuropatia e vasculopatia (percezione della pressione tattile con monofilamento, VPT, ABI), semplici nell'esecuzione e nell'interpretazione, sono i più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche <sup>5 17 18 23</sup>.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Caravaggi C. *Piede diabetico: inquadramento generale del problema*. In: Simposio "Il Piede Diabetico". Il Diabete 2004;16:110-12.

- <sup>2</sup> Watkins PJ. *ABC of diabetes – The diabetic foot*. BMJ 2003;326:977-9.
- <sup>3</sup> Younes NA, Ahmad AT. *Diabetic foot disease*. Endocr Pract 2006;12:583-92.
- <sup>4</sup> Piaggese A. *Introduzione*. In: Simposio "Il Piede diabetico". Il Diabete 2004;16:109.
- <sup>5</sup> American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2008*. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1):S12-54.
- <sup>6</sup> Edmonds M. *Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations*. Drugs 2006;66:913-29.
- <sup>7</sup> Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. *Italian Diabetic Neuropathy Committee: a multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy*. Diabetes Care 1997;20:836-43.
- <sup>8</sup> Uccioli L, D'Ambrogi E, Giacomozzi C. *Valutazione biomeccanica del piede diabetico*. In: Simposio "Il Piede Diabetico". Il Diabete 2004;16:113-8.
- <sup>9</sup> Greene DA, Brown MJ. *Diabetic polyneuropathy*. Semin Neurol 1987;7:18-29.

- <sup>10</sup> Associazione Medici Diabetologi, AMD, Società Italiana di Diabetologia, SID, Società Italiana di Medicina Generale, SIMG. *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG. Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al disease management del diabetico.* Il Diabete 2001;13:81-99.
- <sup>11</sup> Bailey TS, Yu HM, Rayfield EJ. *Patterns of foot examination in a diabetes clinic.* Am J Med 1985;78:371-4.
- <sup>12</sup> De Simon S. *Prevenzione delle lesioni ed educazione dei pazienti.* In: Simposio "Il Piede Diabetico". Il Diabete 2004;16:136-41.
- <sup>13</sup> Sosenko J, Kato M, Soto R, Bild DE. *Comparison of qualitative sensory threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients.* Diabetes Care 1990;13:1057-61.
- <sup>14</sup> Passamonti M, Medea G, Alecci U. *La neuropatia diabetica dolorosa di Roberto. Quale trattamento ...?* MeDia 2006;6:35-9.
- <sup>15</sup> Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. *Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration.* Diabetes Res Clin Pract 1991;13:63-7.
- <sup>16</sup> Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Green DA. *A practical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy.* Diabetes Care 1994;17:1281-9.
- <sup>17</sup> Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. *Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications.* Med J Aus 2004;181:150-4.
- <sup>18</sup> American Diabetes Association (ADA). *Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S15-35.
- <sup>19</sup> Marso SP, Hiatt WR. *Peripheral arterial disease in patients with diabetes.* J Am Coll Cardiol 2006;47:921-9.
- <sup>20</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens 2007;25:1105-87.
- <sup>21</sup> *Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Suppl 2):S1-S113.
- <sup>22</sup> Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis.* JAMA 2008;300:197-208.
- <sup>23</sup> Canadian Diabetes Association. *Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.* Can J Diabetes 2003;27:S1-141.

### 1. Qual è la percentuale di diabetici a rischio di sviluppare ulcere ai piedi?

- a. 40%
- b. 30%
- c. 15%

### 2. Il test per la valutazione della sensibilità superficiale, effettuato con monofilamento, viene considerato positivo se:

- a. il paziente risponde in modo improprio a due contatti su tre effettuati sulla pianta del piede
- b. il paziente risponde in modo improprio a 3 contatti su 5 effettuati sul dorso del piede e caviglia
- c. il paziente non avverte alcun contatto

### 3. Possiamo considerare altamente probabile un'arteriopatia degli arti inferiori se l'indice di Winsor (o indice caviglia-braccio) è uguale a:

- a. 1,30
- b. compreso tra 0,9 e 0,8
- c. compreso tra 0,79 e 0,50
- d. < a 0,50

### 4. Tra le seguenti deformità sottolineare almeno 4 situazioni tipiche, anche se non esclusive, della neuropatia diabetica:

- a. sperone calcaneare
- b. dita a martello o ad artiglio
- c. callosità e/o ipercheratosi plantare
- d. piattismo
- e. arco plantare accentuato
- f. dita sovrapposte
- g. alluce valgo

# Le emergenze endocrino metaboliche: il "Clinical Pathway" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Martino" di Genova

*Ruolo dell'infermiere esperto e applicazione di un percorso clinico assistenziale  
in un DEA di II livello*

**Oleg Curci**  
**Marco A. Comaschi\***

Infermiere DEA, Pronto Soccorso  
Sale di Accettazione, \* U.O. Medicina  
Interna, Dipartimento di Emergenza  
e Accettazione, Azienda Ospedale  
Università "S. Martino", Genova

## PAROLE CHIAVE

Emergenza • Percorsi clinici  
• Infermiere

## CORRISPONDENZA

OLEG CURCI  
olegcurci@yahoo.it

## Riassunto

Le emergenze endocrino-metaboliche sono eventi frequenti come qualsiasi altra emergenza di tipo medico. Vista la poliedricità delle patologie e la sintomatologia talvolta subdola, per riuscire ad individuarle occorre notevole preparazione ed expertise. Occorre innanzitutto una classificazione di massima delle principali emergenze e conseguentemente viene individuato un percorso clinico/assistenziale per l'individuazione ed il trattamento. In questo tipo di emergenze risulta fondamentale la corretta individuazione da parte dell'infermiere in triage per consentire quindi un corretto instradamento nell'ambito di un percorso clinico/assistenziale protocollato che segua il paziente dall'accettazione in DEA fino alla dimissione dal reparto di degenza ed all'eventuale follow-up ambulatoriale.

Le emergenze endocrino metaboliche rappresentano eventi tipici di degenza medica, ordinaria o d'urgenza; vengono riscontrate anche in ambito di triage e Pronto Soccorso (PS), nonché in osservazione breve intensiva (OBI); non vengono comunque esclusi, anche se con coinvolgimento minore, contesti chirurgici e altri servizi specialistici.

Nella routine assistenziale di ogni giorno l'infermiere ha il dovere professionale ed etico di adoperarsi per una ottimale valutazione critica dei dati raccolti e dell'analisi del loro significato, in modo da prendere decisioni specifiche e approfondite che avvalorino l'ipotesi di partenza e che conducano e indirizzino nella maniera corretta i successivi interventi.

La linea logica e consequenziale di ciò si evince adottando schemi algoritmici secondo alberi decisionali che riportino le possibili opzioni dalle quali si svilupperanno i probabili esiti e le relative utilità.

Il processo cognitivo e decisionale descritto, che in merito all'argomento in questione può essere riconducibile alla raccolta e interpretazione dei dati in una situazione di emergenza endocrino-metabolica, deve prevedere come requisito fondamentale una solida base culturale e una notevole esperienza clinica (*expertise*) da parte di chi lo applica per evitare consequenzialmente una semplice esecuzione di prescrizioni senza conoscerne le indicazioni e l'importanza o, nella peggiore delle ipotesi, la formulazione di ipotesi errate con conseguente ritardo nell'individuazione e risoluzione del problema.

In relazione a quanto introdotto, si andrà a delineare il ruolo attivo dell'infermiere nell'individuazione di situazioni problematiche di origine endocrino-metabolica.

Secondo quanto schematizzato, alla fase di accertamento iniziale devono seguire ulteriori step d'azione, volti a confermare o meno l'ipotesi di partenza e dare significato in tempi brevi alla sintomatologia del paziente: anamnesi sintetica, valutazione obiettiva, rilevamento parametri vitali. Solo in questo modo sarà possibile indirizzare il percorso corretto che porti a un'individuazione del problema e alle conseguenti soluzioni.

Numerosi sono gli esempi che affermano l'utilità dell'interpretazione dei segni clinici in queste situazioni; ci si può innanzitutto trovare di fronte a una serie di dati che non denotano importanti parametri di interesse specifico, portando all'interpretazione di sintomi non riferibili al bisogno maggiormente alterato; in questo caso il coinvolgimento di altre figure professionali

specifiche non risulterà necessario in quanto non si dovrà ricorrere a successive fasi e interventi.

All'estremo opposto, invece, si possono evidenziare dei chiari segni di eventi endocrino-metabolici che rischiano di portare a danni sistemici, a volte irreversibili; risulta quindi indispensabile ridurre quanto più possibile i tempi di accertamento diagnostico perché eventuali ritardi porterebbero a indebiti appesantimenti dell'iter clinico stesso.

In relazione a quest'ultima ipotesi, bisogna ammettere che qualsiasi situazione di emergenza che evolve in un evento più o meno critico finisce per avvicinare spesso le competenze e l'azione infermieristica a quella medica. Si tratta di un approccio ai problemi di tipo multidisciplinare, avente come scopo l'integrazione tra diverse professionalità in funzione di obiettivi comuni. Per tale motivo, nelle situazioni di emergenza la cooperazione e l'organizzazione si rivelano di fondamentale importanza. In base a questi presupposti, per meglio incanalare il flusso di utenza afferente al servizio, il DEA di Il livello dell'Azienda Ospedale e Cliniche Universitarie convenzionate "San Martino" di Genova ha messo in opera, a partire dal gennaio 2008, un progetto di formazione con conseguente ricaduta operativa di una serie di percorsi clinico-assistenziali che investono tutte le strutture operanti nell'emergenza a partire dall'emergenza territoriale 118, dal PS, dalla Medicina e Chirurgia d'Urgenza, dalle Sale Operatorie d'urgenza del DEA (Chirurgia Generale e Neurochirurgia) alle rianimazioni.

Ecco quindi che la decisione di innescare precocemente percorsi clinico-assistenziali può predisporre positivamente a un successivo intervento d'équipe, allo scopo di prevenire o gestire complicanze più o meno serie. Il fatto che si agisca, quindi, in condizioni di emergenza, determina un agire "di conseguenza" e attraverso misure "aspecifiche" immediate, molte volte indipendenti dalla malattia originaria; ciò non significa che si operi individualmente o impropriamente, in quanto ai primi interventi standardizzati dovranno seguirne altri più mirati e personalizzati, che prevederanno il coinvolgimento di più figure professionali e l'inserimento di altri scenari assistenziali.

Nello studio verranno presi in considerazione sei eventi clinici di partenza:

- la chetoacidosi diabetica;
- la sindrome iperglicemica iperosmolare;
- il coma mixedematoso;
- la crisi tireotossica;
- l'ipoglicemia;
- l'insufficienza surrenalica acuta.

Ciascuno di essi si presenta con una modalità d'insorgenza differente e può evolvere, purtroppo, nella morte del paziente; pertanto, non vanno sottovalutati in ogni fase della loro evoluzione. Per motivi legati alla complessità dell'argomento non sono stati ipotizzati veri e propri piani assistenziali; ci si è concentrati, invece, su una schematizzazione essenziale, ma esaustiva, delle principali linee d'intervento e sull'approccio fornito dal percorso clinico assistenziale specifico del DEA di Il livello dell'Ospedale S. Martino di Genova.

## Chetoacidosi diabetica

Questa complicanza del diabete mellito può costituire la prima manifestazione di un diabete di tipo 1 (insulino-dipendente) o essere sintomo di aumentato fabbisogno insulinico in situazioni di elevato stress. Si tratta di un'emergenza potenzialmente letale, con una mortalità di almeno il 5% degli eventi.

Un deficit insulinico acuto determina una rapida mobilitazione dei depositi energetici presenti nei muscoli e nell'adipe; ciò comporta un aumentato afflusso di aminoacidi verso il fegato per il fenomeno della gluconeogenesi e una maggiore disponibilità di lipidi per la conversione in corpi chetonici. Oltretutto, in condizioni di ridotta insulinemia diminuisce l'utilizzazione periferica di glucosio e chetoni. Tale associazione di fattori porta a valori di glicemia intorno a 500 mg/dl e oltre e livelli di chetonemia fino a più di 15 mmol/L.

La condizione di iperglicemia comporta una diuresi osmotica con forte diminuzione del volume plasmatico; ne consegue una forte depressione del sistema nervoso centrale fino a uno stato di coma. L'accumulo di chetoni può causare vomito con sottrazione ulteriore di liquidi e il peggioramento dello stato di acidosi metabolica porta al collasso del sistema cardiocircolatorio con ulteriore produzione di acido lattico quindi all'exitus.

A differenza del coma ipoglicemico, che ha una forma di insorgenza più acuta, la chetoacidosi diabetica può essere segnalata da più giorni di poliuria, astenia, nausea e vomito. Segue poi una condizione di rallentamento mentale fino al coma conclamato. Saranno quindi evidenti segni di disidratazione e un odore fruttato dell'alito; si presenteranno inoltre ipotensione ortostatica, tachicardia, ipotermia e dolori addominali.

Di semplice e immediato utilizzo sarà la misurazione della chetonuria tramite stick su urine, che risulterà marcata. L'emogasanalisi presenterà valori ridotti di pH con valori bassi di bicarbonato. I pazienti in cui viene individuata marcata chetoacidosi (pH < 7,2) devono essere accessualizzati presso la sala di trattamento intensivo (codice rosso). In caso di prolungamento dello stazionamento del paziente risulta opportuna la misurazione della glicemia capillare ogni ora e di elettroliti e pH ogni 3 ore.

### Interventi

Una volta ipotizzato il problema collaborativo di chetoacidosi diabetica sarà indispensabile l'immediato reintegro dei liquidi persi. La tempestività e adeguata reidratazione è la chiave, in questi casi, di un buon successo terapeutico. Poiché l'ipoperfusione degli organi vitali conseguente all'ipovolemia si associa a un aumento della mortalità, mentre l'iperosmolarità plasmatica causa un'alterazione dello stato di coscienza reversibile, l'obiettivo prioritario consisterà in un rapido ristabilimento del volume plasmatico.

L'efficacia di tale intervento sarà indicato da un aumento della diuresi a ca. 100 ml/h in assenza di glicosuria. Nel paziente in stato comatoso è indicato il posizionamento di un sondino nasogastrico per prevenire il vomito. L'iperglicemia si corregge con l'idratazione e attraverso la terapia insulinica endovenosa continua. L'azione dell'insulina e l'espansione del volume plasmatico dovrebbero in genere far diminuire la glicemia di ca. 100 mg/dl fino a un valore di 250 mg/dl. A questo punto è necessario dimi-

nuire il quantitativo di insulina, per evitare di incorrere nell'edema cerebrale, complicanza estrema di questa patologia. Tale inconveniente è causato dal rapido adattamento delle cellule cerebrali all'iperosmolarità plasmatica e da un non altrettanto rapido assestamento alle condizioni normali di osmolarità.

La somministrazione di insulina non termina con il raggiungimento dei valori normali, che di norma si ottengono nel giro di poche ore. La chetoacidosi, che ha tempi di risoluzione più lunghi (12/24 ore) comporterebbe un immediato peggioramento del quadro clinico. Una terapia infusiva e un attento monitoraggio dei parametri diminuiscono l'incidenza di mortalità in questa situazione critica che, anche quando trattata in contesti specializzati, continua a presentare percentuali elevate.

## Sindrome iperglicemica iperosmolare

È una sindrome per certi versi molto simile alla chetoacidosi diabetica, che però insorge in pazienti adulti o anziani con diabete non insulino-dipendente, spesso lieve o occulto. La mortalità è elevata (10/40%).

All'aumento di una osmolarità al di sopra dei 300 mOsm/l, si verifica uno stato di letargia e confusione. Spesso lo scatenarsi è dovuto a eventi di stress per l'organismo come focolai bronco-pneumonici, accidenti cerebrovascolari, interventi chirurgici, ecc.

Una carenza anche parziale di insulina può dare inizio allo scatenarsi della sindrome mediante una ridotta utilizzazione del glucosio da parte dei muscoli; ciò porta a un'iperglicemia con glicosuria e diuresi osmotica. D'altro canto, la presenza sia pur minima di insulina riduce la produzione dei corpi chetonici.

Se il paziente non è in grado di mantenere un adeguato apporto di liquidi, in virtù soprattutto dell'età avanzata, si può verificare marcata disidratazione. Inoltre, la riduzione del volume plasmatico faciliterebbe l'insorgenza di insufficienza renale, la riduzione dell'escrezione di glucosio con le urine, l'aumento dell'iperglicemia e quindi dell'osmolarità plasmatica. Quando i valori superano i 330 mOsm/l i liquidi vengono richiamati dai neuroni cerebrali e si verifica uno stato di coma.

L'esordio è spesso insidioso, preceduto da giorni e/o settimane di astenia, poliuria o polidipsia. L'assenza di sostanze tossiche, come nella chetoacidosi, può ritardare il riconoscimento della sindrome e quindi l'inizio della terapia, fino a un grave stato di disidratazione. A causa di tale ritardo, l'iperglicemia, l'iperosmolarità e la disidratazione sono spesso maggiori che nella chetoacidosi diabetica. Il paziente presenta grave disidratazione, può essere letargico, confuso o comatoso. Il respiro di Kussmaul è assente, a meno che non si sia sviluppato uno stato di acidosi metabolica (conseguente a sepsi, IMA o shock circolatorio). I valori della glicemia possono giungere fino a 800/1200 mg/dl. La chetonuria è generalmente modesta o assente.

### Interventi

Il trattamento avviene attraverso un'immediata reidratazione tramite soluzioni saline ipotoniche (0,45%) e insulina. Il paziente va continuamente monitorato nella diuresi, nella glicemia e nel-

l'osmolarità plasmatica. Può essere consigliato il posizionamento di un catetere di Swann-Ganz, soprattutto se è presente insufficienza renale o cardiaca; tuttavia l'avanzata età dei soggetti porta a dover gestire tali situazioni in reparti non critici, dove spesso non esiste la possibilità di gestire tale presidio. La mortalità complessiva è 10 volte maggiore che nella chetoacidosi diabetica, spesso a causa delle già compromesse condizioni generali dei soggetti anziani e della concomitanza di altre patologie.

## Ipoglicemia severa

È una frequente complicanza che si verifica nelle persone diabetiche che si sottopongono a somministrazioni insuliniche. La riduzione acuta dei livelli plasmatici di glucosio determina una sintomatologia da carenza di substrati energetici nel sistema nervoso centrale e da rapida attivazione degli ormoni controregolatori, quali glucagone e adrenalina. Tuttavia, data la bassa specificità dei sintomi, al fine diagnostico deve essere soddisfatta la triade descritta da Wipple e cioè: sintomi da ipoglicemia, corrispondenza temporale tra comparsa della sintomatologia e livelli bassi di glicemia e rapida reversibilità dei disturbi dopo somministrazione orale o parenterale di glucosio.

La maggior parte dei soggetti colpiti da ipoglicemia raggiunge un completo recupero; tuttavia una marcata condizione o un ritardo nella terapia possono determinare lesioni permanenti o morte.

La sintomatologia insorge quando la glicemia scende al di sotto dei 60 mg/dl e vengono individuati in adrenergici (accresciuta attività del sistema nervoso autonomo per la risposta controregolatoria delle catecolamine) e neuro-glicopenici (diminuita attività del sistema nervoso centrale). I motivi sono molteplici, ma pochi casi legittimano un intervento d'emergenza.

### Interventi

La terapia si basa su una rapida somministrazione di glucosio al paziente; se quest'ultimo fosse lucido è sufficiente far assumere 10/20 g di saccarosio seguito da zuccheri più complessi; nel caso si presentasse perdita di coscienza è indispensabile reperire un accesso venoso e somministrare 10-20 g di glucosio (ripetibile a distanza di 15 min fino a condizioni di normoglicemia); qualora non fosse reperibile un accesso venoso si può somministrare glucagone 1 fl i.m. (ripetibile a distanza di 15 min qualora il paziente non riprendesse coscienza). Condizione profilattica fondamentale è una corretta istruzione dei pazienti diabetici e dei loro familiari sull'utilizzo di questo indispensabile presidio farmacologico.

## Insufficienza surrenalica acuta

L'insufficienza surrenale si definisce primitiva (morbo di Addison) se sono le ghiandole surrenali a essere coinvolte da un processo degenerativo di vario tipo; si definisce secondaria se il deterioramento si viene a verificare a livello ipofisario (ove si determina la regolazione della secrezione da parte degli ormoni surrenalici per mezzo dell'ACTH); esiste anche una forma terziaria da danno ipotalamico.

L'insufficienza surrenalica acuta è una non comune complicanza

del morbo di Addison (iposurrenalismo primitivo) che, se non trattata, può portare a morte per shock ipovolemico. Si può manifestare quando all'incapacità del rene a trattenere sodio per danno nella secrezione di aldosterone si abbina un'ulteriore deplezione di sodio attraverso la sudorazione o per via gastrointestinale, provocando un grave quadro di iponatremia ipovolemica.

La sintomatologia è spesso aspecifica e può offrire diversi gradi di gravità con disidratazione più o meno imponente. I sintomi più comuni possono essere generali come ipotensione e shock, febbre, vomito, stato confusionale; oppure locali come algie ai quadranti addominali o ai fianchi, tensione addominale, algie toraciche. È frequente l'insorgenza di shock ipovolemico. Quest'ultimo e il coma possono rapidamente portare a morte un soggetto non trattato.

Il sospetto va posto in pazienti disidratati con iponatremia, ipokaliemia, ipopigmentazione e con patologie autoimmuni associate (ipotiroidismo, diabete di tipo 1).

### Interventi

In presenza di sospetto di insufficienza surrenalica acuta si dovrebbe immediatamente impostare una terapia sostitutiva con corticosteroidi. Oltre a questi, la terapia si basa essenzialmente sull'espansione del volume circolante tramite infusione di soluzioni saline. È opportuno monitorare la reidratazione attraverso il turgore della cute, l'idratazione delle mucose, la pressione arteriosa e la diuresi. La prognosi è generalmente favorevole e legata strettamente alla rapidità con cui si interviene con la terapia.

## Coma mixedematoso

Il coma mixedematoso rappresenta lo stadio finale dell'ipotiroidismo non trattato. Il quadro clinico di tale sindrome comprende principalmente manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiovascolare. La prognosi del coma mixedematoso è infausta nel 50% dei casi trattati. La diagnosi deve essere effettuata più sui segni clinici che sulle indagini di laboratorio, in quanto il ritardo nell'inizio della terapia comporta un notevole aggravamento della prognosi. L'evento predilige maggiormente la stagione invernale, specialmente in donne anziane con storia di ipotiroidismo di lunga durata.

Dal punto di vista sintomatologico il paziente evidenzia bradicardia e grave ipotermia; spesso si presenta obeso con colorazione cutanea olivastro, lingua ispessita, esoftalmo, facies mixedematoso. Il centro del respiro viene depresso e gli atti respiratori scendono al di sotto dei 10 al minuto con conseguenze importanti.

La diagnosi può non presentarsi facile in quanto i segni e i sintomi vengono spesso attribuiti ad altri eventi quali la sindrome nefrosica, l'anemia, il morbo di Parkinson o di Alzheimer.

### Interventi

Il trattamento del coma mixedematoso consiste negli interventi farmacologici attraverso la somministrazione di ormoni tiroidei e nella messa in atto di procedure terapeutiche di supporto: ventilazione meccanica, somministrazione di triiodotirodina/tiroxina/

corticosteroidi, correzione dell'ipotensione, dominio delle infezioni, ripristino dell'equilibrio elettrolitico. Una volta messa in atto la terapia, i segni vitali si normalizzano nell'arco di pochi giorni, mentre i livelli degli ormoni tiroidei circolanti iniziano a elevarsi in circa una settimana. Il mancato effetto del trattamento terapeutico è segno prognostico sfavorevole. Mentre in passato l'evoluzione del coma mixedematoso era quasi sempre fatale, allo stato attuale, grazie alla diagnosi precoce e alla tempestività della messa in atto della terapia sostitutiva con tiroxina e delle terapie di supporto, la mortalità per tale sindrome è sensibilmente diminuita.

## Crisi tireotossica

La crisi tireotossica è dovuta all'acuirsi delle manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo, con associato scompenso di uno o più organi per mancato aumento degli ormoni tiroidei in circolo.

Infezioni, traumi, accidenti cerebrovascolari, sospensione di farmaci antitiroidei, ingestione di ormoni tiroidei, interventi chirurgici sulla tiroide senza adeguata preparazione possono essere fattori scatenanti. La mortalità è piuttosto elevata (30/60%) e le possibilità di successo dipendono da una diagnosi clinica precoce.

Generalmente la sintomatologia è data da un aggravamento dei segni di ipertiroidismo, oltre che da scompenso di vari organi e apparati. Si rileva ipertermia spesso in assenza di infezione, agitazione psicomotoria con alterazione dello stato di coscienza, letargia e stupore; sono anche presenti disturbi gastrointestinali, tachicardia, aritmie, sudorazione profusa, astenia intensa e perdita marcata di peso. Non esistono indici di funzione tiroidea certi per la diagnosi di crisi tireotossica.

### Interventi

Questi pazienti possono richiedere il ricovero in terapia intensiva e, data la gravità della condizione clinica, è opportuno non attendere i risultati della funzione tiroidea per iniziare la terapia specifica. Nei casi di alterazione dello stato di coscienza occorre inserire immediatamente un sondino nasogastrico per la somministrazione farmacologica.

Il trattamento può essere di carattere generale, attraverso il sostegno cardiovascolare, la prevenzione delle infezioni, la correzione dell'iperpiressia e dello stato nutrizionale. Può essere specifico con la somministrazione di farmaci per l'inibizione di sintesi degli ormoni tiroidei.

## Percorso clinico emergenze endocrino-metaboliche in un DEA di II livello (A.O.U. "San Martino" Genova)

Il percorso clinico assistenziale coinvolge una pletera di operatori e servizi con globale presa in carico del paziente dal momento dell'evento patologico alla dimissione.

In base a ciò, quindi, il paziente verrà accompagnato nel percorso da una pletera di professionisti integrati e multidisciplinari.

1. emergenza territoriale 118: individuazione del problema, eventuale correzione *in situ* (automedicalizzata con medico

- e infermiere) e assegnazione codice colore;
- 2. triage di PS con assegnazione ulteriore di codice e destinazione;
- 3. triage di II livello: rivalutazione approfondita con inizio procedure diagnostico/terapeutiche, monitoraggio e rivalutazione parametri in caso di attesa prolungata;
- 4. sala di trattamento: misure diagnostico-terapeutiche definitive e conseguente scelta della destinazione e/o dell'esito dell'accesso;
- 5. medicina d'urgenza/OBI/rianimazione: degenza e definitiva dimissione con presa in carico per eventuale follow-up.

In base a quanto enunciato si evince quindi che il percorso clinico-assistenziale delle emergenze endocrino-metaboliche risulterà articolato come indicato di seguito.

### Crisi ipoglicemica

Intervento del 118: se incosciente, esecuzione della glicemia e inizio di somministrazione di glucosio 33% ev 10 cc, quindi avvio al PS.

Se cosciente, rallentato, somministrazione di glucosio per os o glucagone im, quindi avvio al PS. Se cosciente e vigile, somministrazione di saccarosio per os (15 g) e anamnesi farmacologica.

Se secondario a SU in soggetto con età > 75 anni, avvio al PS per osservazione OBI per almeno dodici ore.

Negli altri casi evitare il trasporto al PS, con segnalazione del caso al medico curante e prescrizione di autocontrollo seriato (ogni 2 ore) dei valori glicemici per almeno 12 ore.

Presentazione in PS in stato di incoscienza: codifica *rosso* – esecuzione urgente immediata della glicemia. Correzione con gluco-

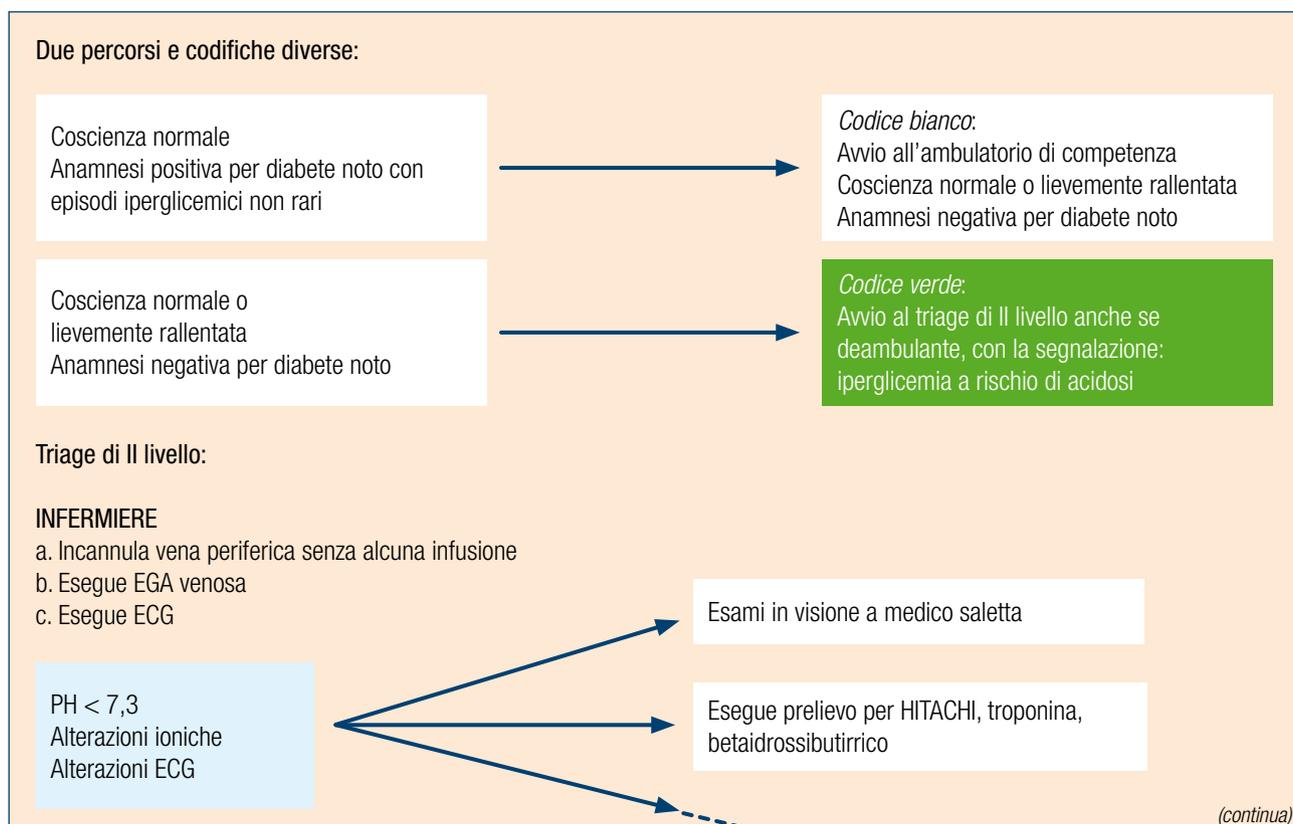
sio 33% ev 10 cc, seguita da infusione di glucosio 5% 500 cc a 20 ml/min:

- se risveglio ricodifica giallo – se assenza segni neurologici a focolaio ricodifica verde – anamnesi farmacologica;
- se l'ipoglicemia è secondaria a insulina ad azione rapida avvio a OBI per due ore, con controllo della glicemia ogni 30 minuti, quindi dimissione con avvio differito (la mattina dopo entro le ore nove) ai Servizi di Diabetologia;
- se l'ipoglicemia è secondaria ad insulina ad azione intermedia o lenta avvio a OBI per sei ore, con controllo delle glicemie ogni ora, quindi dimissione come sopra;
- se l'ipoglicemia è secondaria ad assunzione (congrua o incongrua) di sulfoniluree, avvio ad OBI per dodici ore con controllo della glicemia ed eventuale correzione con glucosata al 5% ogni ora;
- se sono presenti segni neurologici focali (lato, jacksoniana) consulenza neurologica urgente e TC cranica. Da questo punto in poi segue percorso stroke. Mantenere comunque infusione lenta di glucosio al 5% con glicemia compresa tra 100 e 150 mg/dl.

Presentazione con coscienza rallentata, ma vigile: codifica *verde*. Esecuzione immediata della glicemia; correzione con saccarosio per os. Anamnesi farmacologica. Successivo percorso identico al precedente.

### Iperglicemia (valori di glicemia > 300 mg/dl)

Triage di I livello:



(segue)

**Cambio di codifica: giallo**PH > 7,3  
Non alterazioni**Cambio di codifica: bianco**

Inizia infusione soluzione fisiologica 1000 cc 20 ml/min

Esami in visione a medico saletta

Invio differito a consulenza diabetologica  
(l'indomani entro le ore 9.00).  
Lettera per medico curante. Dimissione**MEDICO (in caso di cambio di codifica in giallo):**

- anamnesi
- esame obiettivo apparato respiratorio e cardiaco (eventuale richiesta di esecuzione Rx torace)
- valutazione ECG
- valutazione EGA
- valutazione esami HITACHI

Conferma dell'acidosi chetotica senza  
patologie acute intercorrentiSomministrazione di 10 UI di insulina  
ad azione rapida s.c.In orario diurno (entro le 17) eventuale  
consulenza urgente personale o  
telefonica servizio di diabetologiaSe orario 8-14 avvio diretto al day  
hospital delle UUOO di Endocrinologia e  
di Malattie del Metabolismo**Preso in carico**Se orario oltre le 14 avvio a ricovero in Endocrinologia  
o Malattie del Metabolismo. In alternativa UO Medicina  
Interna

Presenza di patologia acuta intercorrente

Segue il percorso della patologia acuta, previa  
somministrazione di 10 UI di insulina ad azione rapida e  
prosecuzione dell'infusione di soluzione fisiologica

Valutazione dello stato di coscienza

Anamnesi (due domande)

1. se lo stato di diabetico è già noto e in terapia
2. se il riscontro di iperglicemia è inusuale o è già avvenuto in precedenza e con quale frequenza

La fase di preparazione e di messa in opera del progetto di applicazione dei percorsi clinico-assistenziali ha coinvolto tutti gli operatori a vari livelli e con compiti differenziati. Inizialmente sono stati creati dei gruppi di lavoro per la costruzione dei percorsi, conseguentemente i componenti dei gruppi hanno svolto una settimana *full immersion* con risoluzione di casi clinici e messa a punto dei percorsi e delle check list. In seguito ha avuto inizio la formazione a cascata del personale con lezioni frontali alternate a momenti formativi *on the job*.

## Conclusioni

L'analisi svolta nel presente articolo vuole stimolare una riflessione sulle importanti responsabilità e competenze infermieristiche nei confronti di eventi assistenziali complessi a carattere critico, clinicamente rilevabili su persone che presentano un interessamento del sistema endocrino-metabolico. In occasione di questi eventi la raccolta delle informazioni risulta utile soltanto se specificamente mirata all'individuazione dei bisogni alterati, attraverso la valutazione delle alterazioni anatomiche e fisiologico-funzionali. In merito invece all'evoluzione vera e propria dell'evento critico, ossia alle singole responsabilità professionali, quando si sfocia nell'emergenza, anche se inizialmente l'approccio risulta globale si dovrà, in un successivo momento, intervenire propriamente sulle cause attraverso l'individuazione di diagnosi differenziali e l'impostazione di terapie sostitutive, in relazione all'eziologia e alle condizioni cliniche del paziente, ossia ai bisogni compromessi. Ritardi o sottovalutazioni di una sola delle fasi d'intervento possono portare a un inesorabile declino del paziente, fino alla morte secondaria a gravi deficit delle funzioni vitali. Si tratta di situazioni frequenti in determinati contesti clinici e in cui, come nel caso di altri scenari di tipo medico-specialistico e dell'emergenza, lo spirito di gruppo è essenziale per il raggiungimento del risultato; l'équipe multidisciplinare, in questi casi, si deve identificare in un gruppo caratterizzato professionalmente da una positiva separazione/integrazione delle competenze. A tal proposito lo sviluppo del nursing specialistico nel nostro paese ha portato i professionisti infermieri a un graduale miglioramento delle performance assistenziali, tracciando nuovi confini operativi finora mai esplorati.

Essenziali per questo cambiamento sono stati i provvedimenti legislativi che hanno visto, attraverso la riforma universitaria (DM 509/99) i primi laureati specialisti e i primi iscritti al dottorato di ricerca. A questi cambiamenti normativi è seguita una sempre maggiore apertura verso esperienze europee e di altri paesi oltreoceano, culturalmente più evoluti. L'acquisizione graduale di un adeguato bagaglio disciplinare ha favorito quindi il raggiungimento di nuove prospettive e una migliore realizzazione professionale della categoria. In tal senso, come nel caso degli scenari assistenziali descritti nell'articolo, l'infermieristica in Italia sta

cercando sempre di più di andare verso un'identificazione disciplinare autonoma, sia pure intrinsecamente legata alla disciplina medica. Altro elemento da prendere in considerazione è rappresentato dal fatto che la ragion d'essere dell'agire infermieristico sta nell'esigenza di una costante e continua presenza in contesti assistenziali che altre figure sanitarie, per loro natura, non possono assicurare; una delle caratteristiche più rilevanti dello specifico infermieristico è data, infatti, dalla continuità dell'assistenza, nel senso del controllo puntuale e attento del decorso clinico del paziente e di supporto diretto per contribuire alla gratificazione dei suoi bisogni. Tutto ciò comporta anche l'esigenza di dover individuare e gestire in prima persona ogni possibile evento critico come, nella fattispecie, l'individuazione di un problema acuto di origine endocrino-metabolica, in attesa che si attivi un processo più complesso che preveda la necessaria presenza di tutta l'équipe multidisciplinare.

## Bibliografia di riferimento

- Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez J, Abe E, Boudou P. *Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1319-26.
- Djillali A, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. JAMA 2002;288:862-71.
- Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. *A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin*. JAMA. 2000;283:1038-45.
- Bouillon R. *Acute adrenal insufficiency*. Endocrinol Metab Clin North Am 2006;35:767-75.
- Burke CW. *Adrenocortical insufficiency*. Clin Endocrinol Metab 1985;14:947-76.
- Davis PJ, Davis FB. *Hypothyroidism in the elderly*. Compr Ther 1984;10:17-23.
- Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. *Type 1 diabetes mellitus: acute diabetic emergencies: diabetic ketoacidosis*. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Penn: WB Saunders Co 2003, pp. 1500-4.
- Goldberg PA, Inzucchi SE. *Critical issues in endocrinology*. Clin Chest Med 2003;24:583-606.
- Grinspoon SK, Biller BM. *Laboratory assessment of adrenal insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:923-31.
- Jordan RM. *Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis*. Med Clin North Am 1995;79:185-94.
- Kitabchi AE, Nyenwe EA. *Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state*. Endocrinol Metab Clin North Am 2006;35:725-51.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, et al. *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus (technical review)*. Diabetes Care 2001;24:131-53.
- Matz R. *Management of hyperosmolar hyperglycemic syndrome*. Am Fam Physician 1999;60:1468-76.
- Narins RG, Jones ER, Stom MC, Rudnick MR, Bastl CP. *Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis*. Am J Med 1982;72:496-520.

- Nayak B, Burman K. *Thyrotoxicosis and thyroid storm*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663-86.
- Nicoloff JT. *Thyroid storm and myxedema coma*. *Med Clin North Am* 1985;69:1005-17.
- Oelkers W. *Adrenal insufficiency*. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
- Pimentel L, Hansen K. *Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review*. *J Emerg Med* 2005;28:201-9.
- Ringel MD. *Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit*. *Crit Care Clin* 2001;17:59-74.
- Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001, pp. 809-15.
- Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE. *Pseudonormoglycemia in diabetic ketoacidosis with elevated triglycerides*. *Am J Emerg Med* 1991;9:61-3.
- Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. *Endocrine emergencies*. *Postgrad Med J* 2004;80:506-15.
- Shenker Y, Skatrud JB. *Update in nonpulmonary critical care: adrenal insufficiency in critically ill patients*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520-3.
- Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. *Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises*. *Diabetes* 2004;53:2079-86.
- Trachtenbarg DE. *Diabetic ketoacidosis*. *Am Fam Physician* 2005;71:1705-14.
- Wall CR. *Myxedema coma: diagnosis and treatment*. *Am Fam Physician* 2000;62:2485-90.
- Wartofsky L. *Myxedema coma*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:687-98.
- Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. *Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey*. *Thyroid* 1999;9:1167-1174.

**1. Qual è il tasso di mortalità della chetoacidosi diabetica?**

- a. il 10%
- b. il 5%
- c. il 20%
- d. nessuna

**2. Quando viene codificata in rosso una chetoacidosi?**

- a. quando il pH è > 7,4
- b. quando il pH è < 7,2
- c. quando c'è dolore addominale
- d. quando c'è vomito

**3. Qual è il trattamento elettivo dell'ipoglicemia in un soggetto cosciente?**

- a. infusione ev di glucosio al 33%
- b. somministrazione di saccarosio per os sciolto in acqua
- c. iniezione im di glucagone
- d. insulina sc

**4. Quali sono i segni clinici dell'insufficienza surrenalica?**

- a. disidratazione, iperpigmentazione cutanea, iponatremia
- b. disidratazione, iperpigmentazione cutanea, ipokaliemia
- c. disidratazione, pallore, ipernatriemia
- d. ipoglicemia, ipertensione arteriosa

## La patogenesi del diabete tipo 2

### Domenico Fedele

Cattedra di Malattie  
del Metabolismo,  
Università di Padova;  
U.O.C. Diabetologia e Dietetica,  
ULSS 16 Padova

#### PAROLE CHIAVE

Diabete tipo 2 • Insulino-resistenza  
• Insulino-secrezione • Obesità  
• Tessuto adiposo

#### CORRISPONDENZA

DOMENICO FEDELE  
domenico.fedele@unipd.it

Il diabete tipo 2 (DMT2) da alcuni autori, molto opportunamente, è stato definito la punta di un iceberg, punta che rappresenterebbe la fase finale di un processo che inizierebbe molti anni prima a carico di soggetti geneticamente predisposti in sovrappeso<sup>1</sup>. Tale lento processo ha ricevuto in questi ultimi anni rilevanti contributi che hanno consentito una migliore comprensione dei suoi delicati meccanismi patogenetici, comprensione tra l'altro indispensabile per un più appropriato intervento preventivo e terapeutico.

La normale "omeostasi" glucidica dipende dal perfetto equilibrio tra la secrezione e l'azione dell'insulina. Il glucosio stimola il pancreas a produrre insulina che a sua volta, da un lato, blocca la produzione di glucosio da parte del fegato, dall'altro ne stimola l'utilizzazione, attraverso meccanismi sia ossidativi che non ossidativi, da parte di tessuti quali il muscolo e il fegato. Già alla fine degli anni '80 De Fronzo nella sua mirabile *lecture*, tenuta all'*American Diabetes Association (ADA)* del 1987, aveva parlato di "*Collusion responsible for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*", collusione tra tre ("triumvirate") organi: pancreas, muscolo e fegato<sup>2</sup>. Sia la secrezione che l'azione dell'insulina sono regolate da fattori in gran parte sovrapponibili, quali in particolare quelli genetici, ambientali, nutrizionali e ormonali. La secrezione inoltre dipende dalla sensibilità periferica all'insulina, mentre l'azione risente anche dell'attività fisica e del sovrappeso. In pratica i meccanismi alla base della patogenesi del DMT2 sono fondamentalmente due, da un lato il deficit della secrezione pancreatica d'insulina e dall'altro la resistenza periferica alla sua azione, responsabile, a livello del fegato, della mancata o ridotta soppressione della produzione di glucosio, e, a livello muscolare, della sua ridotta utilizzazione. La logica conseguenza di tali deficit è l'aumento dei livelli glicemici sia a digiuno che postprandiali (Fig. 1).

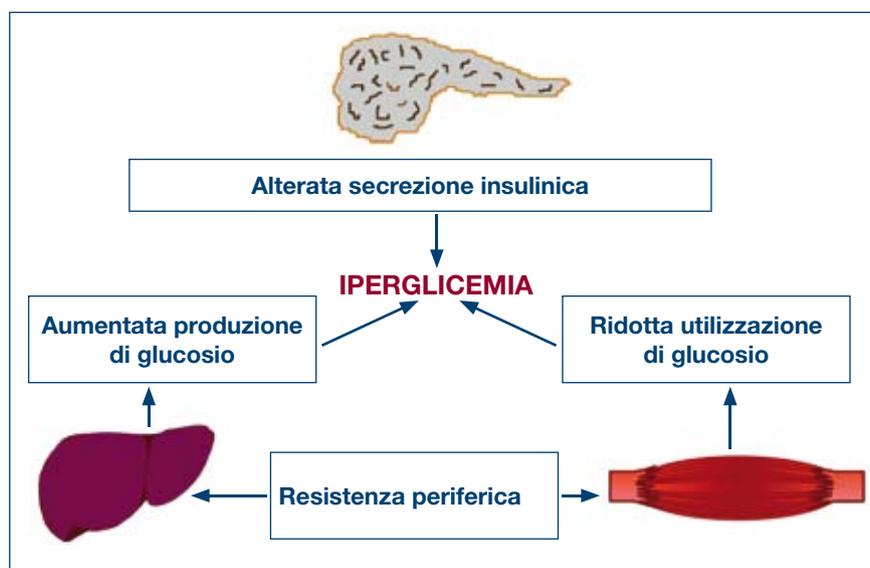


Figura 1.  
Patogenesi del diabete tipo 2.

**Tabella I. Fattori di rischio e rischio relativo di diabete tipo 2 nello studio di Brunico<sup>3</sup>.**

FATTORI DI RISCHIO	RISCHIO RELATIVO
Età 60-69 anni	3,6
Indice di massa corporea > 30	9,9
Iperensione	2,3
Alterata glicemia a digiuno	10,9
Ridotta tolleranza ai carboidrati	4,4
RSI	3,0
RIS	5,0
RSI + RIS	7,1

RSI = Ridotta secrezione insulinica; RIS = Ridotta insulino-sensibilità.

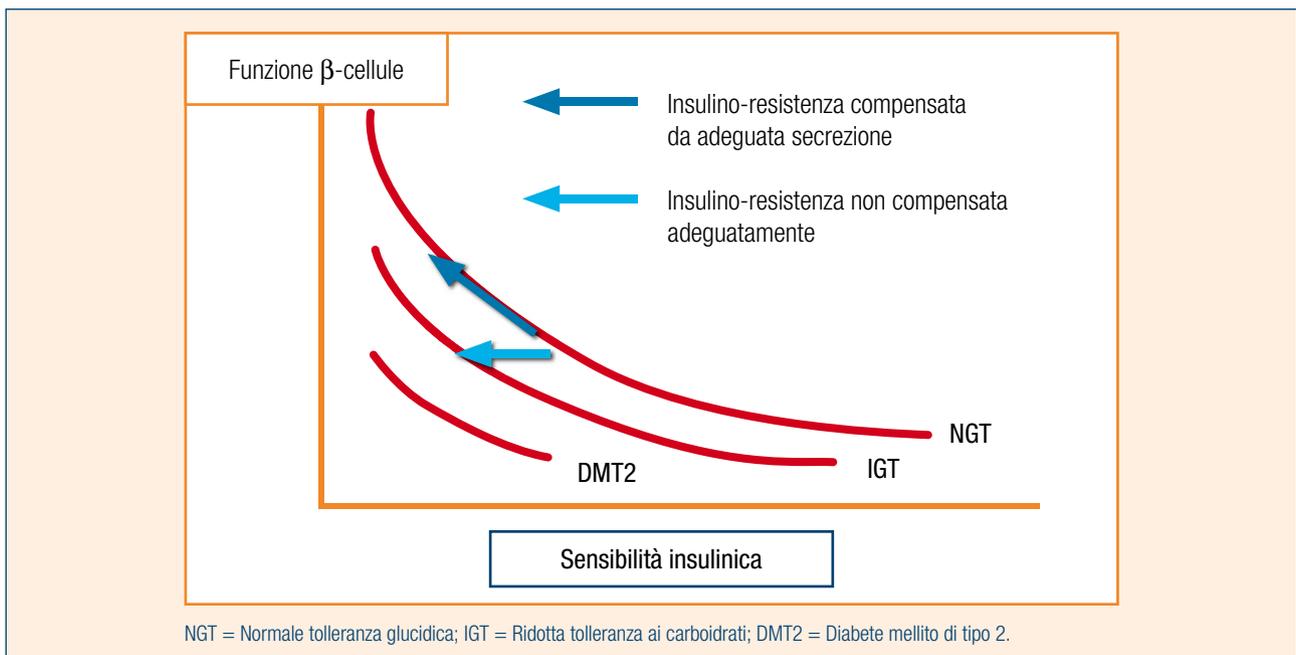
Bonora et al.<sup>3</sup> hanno messo in evidenza che tra i *fattori di rischio di DMT2* spiccano in particolare il soprappeso (rischio relativo [RR] ~10) e la presenza sia di situazioni di alterata tolleranza glucidica, sia soprattutto di ridotta secrezione e sensibilità insulinica (Tab. I).

Si discute ancora se compare prima il deficit di secrezione o quello della insulino-sensibilità, anche se studi recenti, eseguiti su modelli di topi "knockouts" per specifici recettori insulinici, farebbero propendere per un ruolo centrale, e verosimilmente più precoce, dell'insulino-resistenza epatica nella patogenesi del DMT2<sup>4</sup>. Tali studi infatti hanno documentato che solo la mancanza di specifici recettori insulinici a livello del fegato<sup>5</sup> e delle  $\beta$ -cellule<sup>6</sup> può provocare la comparsa di intolleranza al glucosio attraverso, nel primo caso, un'insulino-resistenza epatica e, nel

secondo, un deficit di secrezione. La mancanza di recettori specifici a livello sia del muscolo<sup>7</sup> che del tessuto adiposo<sup>8</sup> non è invece in grado di indurre anomalie della tolleranza al glucosio. L'insulino-resistenza periferica provoca, da parte di un pancreas ancora normofunzionante, un aumento della risposta secretoria con un iperinsulinismo in grado di superare la resistenza periferica e di mantenere normali i livelli del glucosio circolante. Kahn, già molti anni or sono<sup>9</sup>, aveva documentato come nel soggetto normale la relazione tra secrezione della  $\beta$ -cellula e la sensibilità insulinica non fosse lineare ma meglio rappresentata da una iperbole.

A ogni riduzione della sensibilità il pancreas interviene incrementando la secrezione d'insulina; nel momento in cui le  $\beta$ -cellule non sono più in grado di compensare l'aumentata resistenza periferica compare iperglicemia, dapprima postprandiale (ridotta tolleranza, IGT) e poi anche a digiuno (DMT2) (Fig. 2).

Si è già accennato che sia la sensibilità che la secrezione d'insulina sono regolate da fattori genetici. D'altronde a tutti è nota l'importanza del fattore "familiarità" nel DMT2. La letteratura segnala infatti che la presenza di un'anamnesi familiare positiva per DMT2 conferisce un rischio più che doppio di diabete, inoltre che il 15-25% dei parenti di primo grado di diabetici tipo 2 sviluppa una IGT o un diabete<sup>10</sup> e infine che il rischio di DMT2 è del 38% in presenza di un solo genitore<sup>10</sup> e del 60% in presenza di entrambi i genitori con DMT2<sup>11</sup>. Inoltre, più recentemente, Goldfine et al.<sup>12</sup> hanno segnalato che, in assenza di storia familiare di malattia, l'insulino-resistenza risulta essere un mediocre predittore di DMT2. Il confronto infatti tra 181 soggetti normoglicemici senza familiarità specifica e 150 soggetti normoglicemici con entrambi i genitori diabetici tipo 2 ha evidenziato, in un follow-up di circa 25 anni, che solo in presenza di familiarità la ridotta sen-



**Figura 2.** Relazione "iperbolica" tra insulino-sensibilità ed insulino-secrezione<sup>4</sup>.

sibilità insulinica è in grado di provocare la comparsa di DMT2. Nei soggetti senza familiarità, infatti, un aumento della resistenza insulinica non faceva sviluppare il diabete.

Il coinvolgimento di specifici *geni* è per ora limitato a tre sottocategorie, o disordini monogenici, di DMT2: MODY, sindromi da insulino-resistenza, diabete mitocondriale. Di MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) ne sono stati descritti ben sei quadri legati ad altrettanti difetti genetici, come riportato in Tabella II. La loro frequenza complessiva nei paesi europei si aggirerebbe attorno all'1-5%<sup>19</sup>.

Il difetto genetico di tali forme di MODY è stato di volta in volta identificato in particolari mutazioni in geni quali *Hepatocyte Nuclear Factor* (HNF) 4A o 1A o 1B, glucocinasi (GCK), *Insulin Promoter Factor* (IPF), *Neurogenic differentiation 1* (NeuroD1). Le *sindromi da insulino-resistenza*, quali il leprecaunismo o s. di Donahue<sup>20</sup>, la s. di Rabson Mendenhall<sup>21</sup> e l'insulino-resistenza tipo A<sup>22</sup>, sono tutte dovute a mutazioni del gene INSR (recettore insulinico), mentre quelle lipodistrofiche sono legate a mutazioni del gene LMNA (che codifica la lamina nucleare) o del PPARG o di altri ancora<sup>23-25</sup>. Tra le *forme mitocondriali* ricordiamo la s. di Wolfram nota anche come DIDMOAD (diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità) dovuta a un difetto genetico eterogeneo<sup>26</sup>.

Ritornando al ruolo del *deficit di secrezione insulinica*, la sua relazione "iperbolica" con la sensibilità viene confermata da un recente studio eseguito su donne normopeso e obese nelle quali la sensibilità è stata studiata mediante il clamp euglicemico e la secrezione valutando la risposta insulinemica a 2-5 min dall'infusione ev di 5 g d'arginina<sup>27</sup>. Ebbene, nelle donne con indice di massa corporea (BMI) e tolleranza al glucosio normali l'insulino-sensibilità si associa a una normale secrezione insulinica, nelle donne in sovrappeso, ma con ancora normale tolleranza glucidica, la riduzione della sensibilità è compensata dall'incremento della secrezione d'insulina. In queste donne obese la comparsa di alterazione della tolleranza al glucosio, a parità di ridotta sensibilità insulinica, è giustificata unicamente da una riduzione della secrezione d'insulina. Ciò conferma l'ipotesi che il deficit di secrezione insulinica è precoce, comparando già nella fase di semplice intolleranza ai carboidrati o prediabete, come tra l'altro confermato da Kahn et al.<sup>28</sup>.

Il deficit di secrezione insulinica si manifesta in modo multifforme: assenza o riduzione della prima fase di risposta insulinica

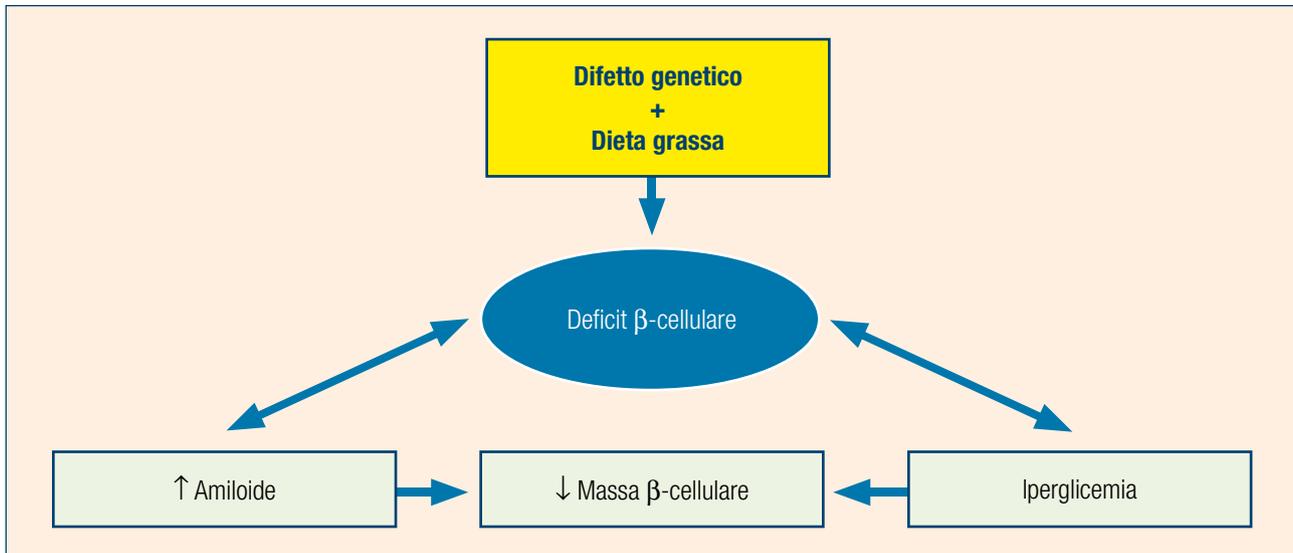
al glucosio ev o per os<sup>28-30</sup>, ritardo o attenuazione della risposta insulinica al pasto misto<sup>31</sup>, anomalie nella secrezione insulinica oscillatoria<sup>32</sup> o pulsatile<sup>33</sup> e nella conversione della proinsulina in insulina<sup>34</sup>, rilascio ridotto da parte del pancreas dell'IAPP (*Islet Amyloid PolyPeptide*) noto anche come amilina<sup>28,35</sup>. Alcuni anni or sono l'UKPDS ha evidenziato che al momento della diagnosi la secrezione d'insulina nei DMT2 era ridotta al 50% ed era destinata inevitabilmente, e indipendentemente dal tipo di trattamento, a ridursi ulteriormente nel corso degli anni successivi, ciò a conferma della natura progressiva del danno  $\beta$ -cellulare e quindi del DMT2<sup>36,37</sup>. Tale marcata riduzione alla diagnosi confermerebbe a pieno l'ipotesi che essa, essendo progressiva, inizierebbe molti anni prima della comparsa del diabete<sup>38</sup>. Numerosi sarebbero i potenziali meccanismi responsabili del deficit d'insulina. Tra questi vanno annoverati l'esaurimento  $\beta$ -pancreatico secondario all'aumentata richiesta causata dalla resistenza periferica<sup>39</sup>, il danno provocato dagli elevati cronici livelli di glucosio (glucotossicità)<sup>40</sup>, la lipotossicità secondaria in particolare agli elevati livelli postprandiali di lipidi<sup>41</sup> e infine la riduzione della massa  $\beta$ -cellulare dovuta all'accumulo di amiloide<sup>42</sup>. In realtà gli esatti meccanismi sono ancora in gran parte poco noti, anche se è probabile che più cause possano concorrere a determinare il progressivo deterioramento della funzione  $\beta$ -cellulare e che vi possa essere una certa variabilità interindividuale<sup>41</sup>. Qualche anno fa è stato proposto un modello<sup>43</sup> nel quale l'interazione tra fattori alimentari (dieta grassa) e fattori genetici sarebbe la causa di disfunzione  $\beta$ -cellulare con conseguente iperglicemia, accumulo di amiloide nelle isole e riduzione della massa  $\beta$ -cellulare (Fig. 3).

La massa  $\beta$ -cellulare è in continuo rimodellamento attraverso un processo dinamico che coinvolge meccanismi sia di involuzione che di rigenerazione<sup>44</sup>. L'involuzione del tessuto pancreatico avviene con processi di apoptosi, necrosi e atrofia<sup>45-47</sup>, mentre la sua espansione si verifica mediante ipertrofia, replicazione e neogenesi<sup>48-50</sup>. Butler et al.<sup>47</sup>, esaminando il volume relativo  $\beta$ -cellulare, la frequenza dell'apoptosi e della replicazione, e infine la neogenesi su 124 autopsie di 33 soggetti magri, di cui 16 diabetici tipo 2 e 17 non diabetici, e 91 obese, di cui 41 con DMT2, 15 con IFG (alterata glicemia a digiuno) e 35 non diabetici, hanno riscontrato che, mentre il volume delle  $\beta$ -cellule è aumentato negli obese rispetto ai non obese, aumento che si verifica con meccanismi di neogenesi, negli obese con IFG e con DMT2 tale

**Tabella II.** Quadri di *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) e relativo gene (da Stumvoll et al., 2005, mod.)<sup>4</sup>.

MODY	OMIM	LINKAGE	GENE	REFERENZE
1	125850	20q	HNF4A	13
2	125851	7q	GCK	14
3	600496	12q	HNF1A	15
4	606392	13q	IPF1	16
5	604284	17q	HNF1B	17
6	606394	2q	NEUROD1	18

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*.



**Figura 3.** Modello della interazione tra fattori alimentari e genetici e deficit  $\beta$ -cellulare, iperglicemia e accumulo di amiloide <sup>42</sup>.

volume è ridotto rispettivamente del 40 e 63%. Anche i soggetti magri affetti da DMT2 avevano una riduzione del volume  $\beta$ -cellulare del 41%. La conclusione degli autori è che la riduzione della massa  $\beta$ -cellulare nel DMT2 è dovuta in prevalenza a meccanismi di apoptosi.

Sia la secrezione d'insulina che l'apoptosi delle  $\beta$ -cellule subiscono anche l'influenza dei numerosi prodotti di secrezione degli adipociti, i quali pertanto, in particolare in presenza di obesità, possono contribuire sia alla comparsa che allo sviluppo del deficit  $\beta$ -cellulare <sup>51</sup>. Nell'obesità infatti non solo si perde, a seguito della leptino-resistenza, l'effetto della leptina protettivo sulle  $\beta$ -cellule e antiapoptotico, ma si evidenzia anche l'effetto favorente l'apoptosi dei livelli aumentati di acidi grassi liberi (FFA), fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$  e IL-6. Anche i livelli ridotti di adiponectina possono contribuire al danno <sup>51</sup>. Donath et al. <sup>52</sup> di recente hanno proposto un modello riguardante i meccanismi che regolano, nel DMT2, la massa  $\beta$ -cellulare. La resistenza all'insulina nelle fasi antecedenti la comparsa del diabete attiverebbe dei "primary modulators", in particolare iperglicemia postprandiale, dislipidemia, leptino-resistenza e aumentati livelli di citochine, modulatori che agirebbero su fattori locali, predeterminati geneticamente, quali la quantità di  $\beta$ -cellule, il potenziale rigenerativo e la sensibilità ai segnali proapoptotici, ma anche inducendo fattori locali di infiammazione (citochine), morte cellulare e attivazione di specifici fenomeni immunologici. Anche "modulatori secondari", quali in particolare i farmaci, sarebbero in grado di agire in senso sia negativo che positivo sulla massa  $\beta$ -cellulare <sup>52</sup>.

Gli stessi meccanismi responsabili del deficit di secrezione sono anche alla base del *difetto di azione periferica dell'insulina*: fattori genetici, adipocitochine, fattori proinfiammatori, gluco- e lipotossicità, FFA. L'insulino-resistenza provoca a livello del tessuto adiposo aumento della lipolisi e quindi degli FFA circolanti, a livello epatico aumentata produzione di glucosio e, a livello muscolare, ridotta utilizzazione di glucosio. Del Prato et al. <sup>54</sup> hanno

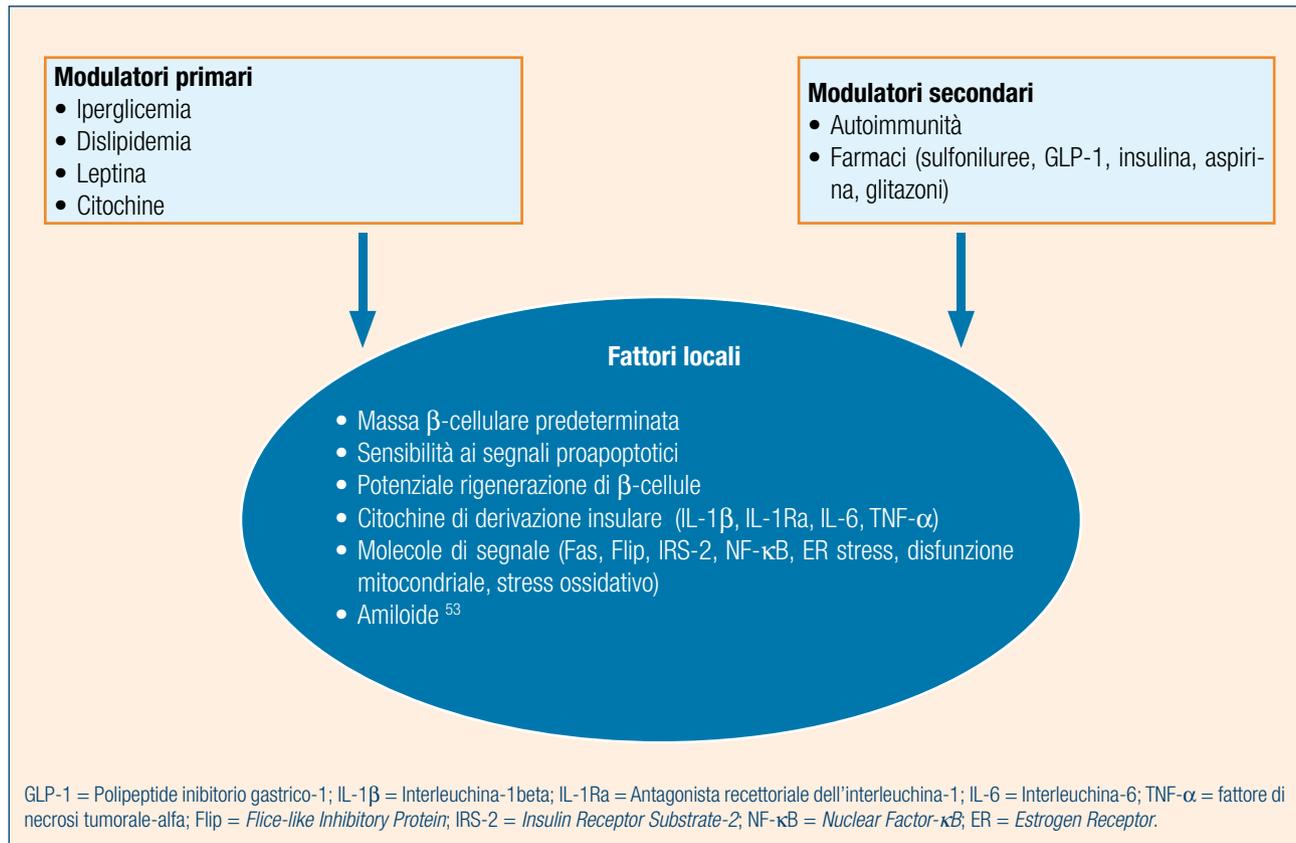
documentato, in soggetti sia con normale e ridotta tolleranza al glucosio che con DMT2, non solo che il deficit d'insulina e l'insulino-resistenza procedono parallelamente e in modo progressivo, ma anche che sono più evidenti nei soggetti con familiarità diabetica.

Nei soggetti geneticamente predisposti la causa più frequente, ma anche più importante, di insulino-resistenza è il sovrappeso e l'*obesità*. Tra l'altro è ormai unanime l'ipotesi che l'esplosione epidemica del diabete tipo 2 sia e sarà strettamente correlata al notevole incremento dell'obesità in questi e nei prossimi anni <sup>55-57</sup>. Tra le varie forme di obesità è quella viscerale la vera responsabile della riduzione dell'insulino-sensibilità, in quanto non tutti gli adipociti sono uguali. Infatti, mentre gli adipociti del grasso viscerale sono insulino-resistenti e ricchi di recettori adrenergici, per cui sono più disposti alla lipolisi e alla liberazione di FFA, quelli del grasso sottocutaneo sono più insulino-sensibili e meno ricchi di recettori adrenergici e quindi meno proni alla lipolisi <sup>58</sup>. Già De Fronzo <sup>2</sup> aveva ipotizzato come l'aumentata mobilitazione di FFA, conseguente alla lipolisi, potesse, attraverso la loro ossidazione, essere responsabile, a livello del fegato, di un'aumentata gluconeogenesi, e, a livello del muscolo, di una ridotta utilizzazione del glucosio. Più recentemente Boden <sup>59</sup>, nel descrivere i meccanismi patogenetici alla base del DMT2, ha ipotizzato che l'eccessivo accumulo di grasso, conseguente all'obesità, si assocerebbe di norma a un aumento di FFA con conseguente aumentata resistenza sia epatica che periferica all'insulina. In assenza di predisposizione genetica tale insulino-resistenza è bilanciata da un aumento della secrezione di insulina, anche questa stimolata dagli FFA. Negli obesi con predisposizione al diabete, invece, gli FFA non sarebbero in grado di stimolare la secrezione d'insulina per cui l'insulino-resistenza, attraverso l'aumento della produzione epatica e la riduzione dell'utilizzazione periferica di glucosio, sarebbe in grado di provocare iperglicemia e DMT2. L'aumen-

tato flusso di FFA sarebbe responsabile, oltre che dell'alterazione del metabolismo del glucosio e della sensibilità insulinica a livello del fegato e dei tessuti periferici, anche di dislipidemia, steatosi epatica e di ulteriore danno  $\beta$ -cellulare<sup>60</sup>. In presenza di condizionamento genetico, infatti, l'aumentato apporto calorico, associato a una minore spesa energetica, condizionerebbe un bilancio energetico nettamente positivo con insulino-resistenza e accumulo di trigliceridi non solo nel tessuto adiposo, ma anche in altri tessuti, quali in particolare muscolo, fegato e pancreas. A livello del fegato, inoltre, il flusso di grassi condizionerebbe, oltre a un alterato metabolismo del glucosio e a una ridotta clearance dell'insulina, anche un'aumentata produzione di VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). A sua volta l'aumentata produzione di VLDL provocherebbe un ulteriore flusso di lipidi a livello del muscolo e del pancreas, con ulteriore aggravamento dell'utilizzazione del glucosio e della disfunzione e del danno  $\beta$ -cellulare<sup>60</sup>. Di recente è stato enfatizzato, nella resistenza all'insulina correlata all'obesità, il ruolo dell'attivazione cronica della via proinfiammatoria, sia nei tessuti bersaglio dell'insulina che nei macrofagi<sup>61</sup>. Da qui l'ipotesi che nell'obesità il tessuto adiposo sarebbe in uno stato di costante stress metabolico con conseguente risposta infiammatoria che provocherebbe un accumulo di macrofagi. Gli adipociti rilascerebbero citochine, adipochine e FFA che, in modo autocrino e paracrino, amplificherebbero lo stato proinfiammatorio del tessuto adiposo cau-

sando insulino-resistenza<sup>62</sup>. I segnali di stress e infiammatori agirebbero inoltre a livello sia del fegato che del muscolo provocando insulino-resistenza anche in tali sedi.

Circa i meccanismi con cui gli elevati livelli FFA provocherebbero, a livello del muscolo, l'insulino-resistenza nell'obesità e nel DMT2 già molti anni or sono Randle et al.<sup>63</sup> avevano proposto il termine "ciclo del glucosio-acidi grassi" per descrivere tale rapporto. Gli autori, avendo osservato che, in risposta agli elevati livelli di FFA, l'ossidazione dei grassi aumentava relativamente all'ossidazione dei carboidrati, avevano ipotizzato che proprio tale aumentata ossidazione dei grassi potesse essere la causa dell'insulino-resistenza. Secondo tale ipotesi l'ossidazione degli FFA causerebbe un aumento del rapporto acetil-CoA (acetil-coenzima A)/CoA e NADH+ (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Hydrogenated*)/NAD+ (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) mitocondriale con conseguente inattivazione della piruvato-deidrogenasi e aumento delle concentrazioni di citrato. Ne conseguirebbe inibizione della fosfofruttochinasi e accumulo di glucosio-6-fosfato. Tale accumulo a sua volta inibirebbe l'esochinasi II provocando una riduzione dell'utilizzazione del glucosio. Più recentemente è stata proposta un'ipotesi alternativa basata sull'interferenza da parte dei metaboliti intracellulari degli acidi grassi con il segnale insulinico<sup>64</sup>. Più precisamente, gli FFA provocherebbero l'aumento di acil-CoA, diacilglicerolo e ceramidi, che a loro volta, attraverso un aumento della protein chinasi C $\theta$ , attiverebbero la cascata



**Figura 4.**

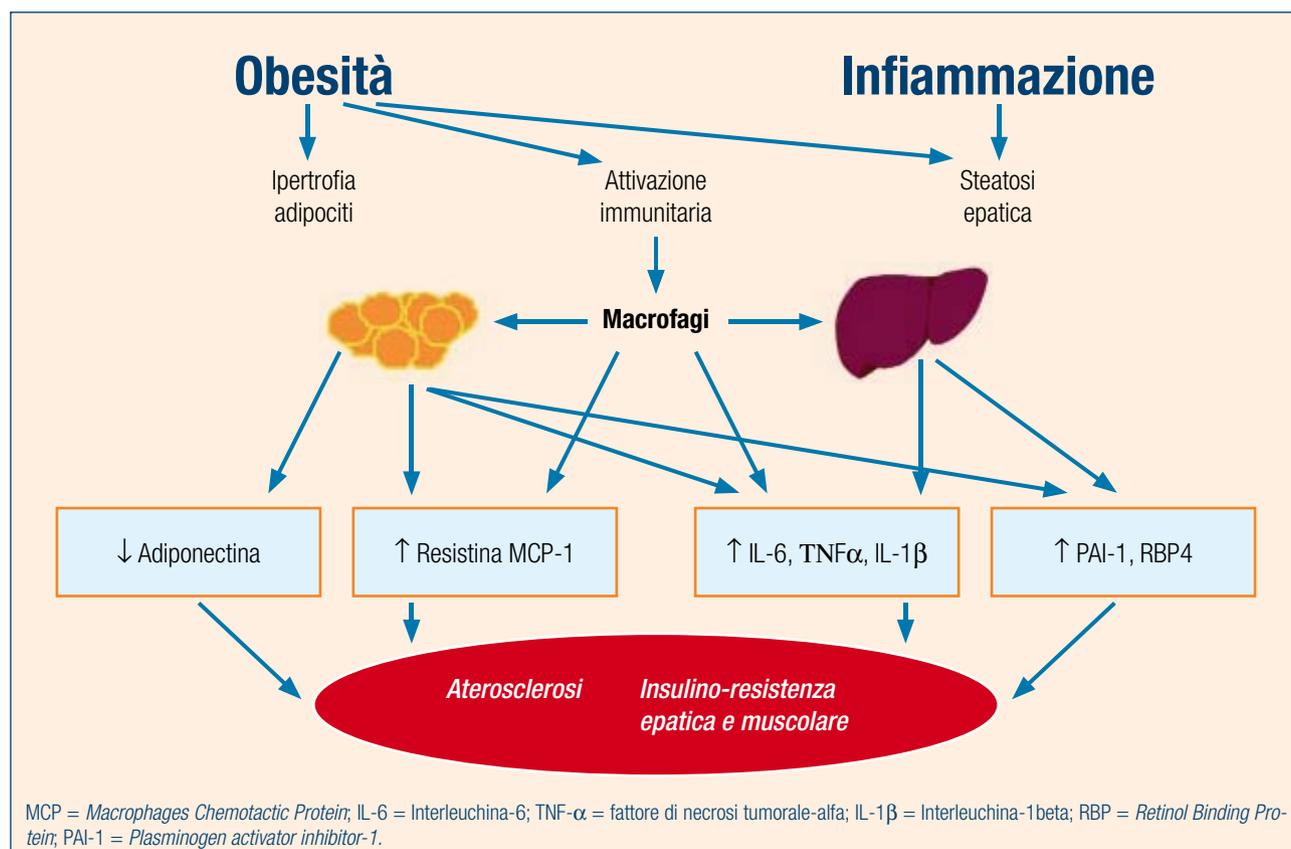
Modello per i meccanismi regolanti la massa  $\beta$ -cellulare nel diabete mellito di tipo 2<sup>53</sup>.

serina/treonina chinasi con conseguente aumentata fosforilazione dei siti serina/treonina e ridotta fosforilazione della tirosina di IRS (*Insulin Receptor Substrate*)-1 e IRS-2.

Ciò provocherebbe una riduzione dell'attivazione di PI 3-chinasi (fosfatidilinositolo-3 chinasi) e blocco di tutti gli eventi legati al recettore insulinico, ivi compreso il trasporto del glucosio. A livello del fegato l'aumentato flusso di FFA aumenta l'accumulo epatocitario degli acidi grassi e, in presenza di insulino-resistenza e iperinsulinemia, incrementa la sintesi *de novo* e l'esterificazione dei lipidi. Gli acidi grassi esterificati o sono immagazzinati come trigliceridi o vengono avviati alla sintesi delle VLDL, che a loro volta sono causa di ulteriore rilascio di FFA<sup>60</sup>. Vari sono i meccanismi con cui gli FFA possono aumentare la produzione epatica di glucosio<sup>65-68</sup>: 1) accumulo di FFA negli adipociti, loro ossidazione e accumulo di acetyl-CoA con conseguente stimolo sia della piruvato carbossilasi e fosfoenolpiruvato carbossilasi e aumento della gluconeogenesi, sia della G-6-Pasi e aumentato rilascio di glucosio dagli epatociti; 2) l'aumento della ossidazione degli FFA provvede un'ulteriore fonte di energia per la gluconeogenesi; 3) inibizione del sistema di traduzione del segnale insulinico come nel muscolo. In sintesi, quindi, gli FFA favoriscono l'insulino-resistenza inibendo, a livello del muscolo scheletrico, il metabolismo insulino-mediato del glucosio e stimolando, a livello del fegato, la gluconeogenesi. Ma, oltre agli FFA, altri prodotti del tessuto adiposo, quali le adipocitochine, contribuiscono all'instaurarsi dell'insulino-resistenza: il TNF- $\alpha$ ,

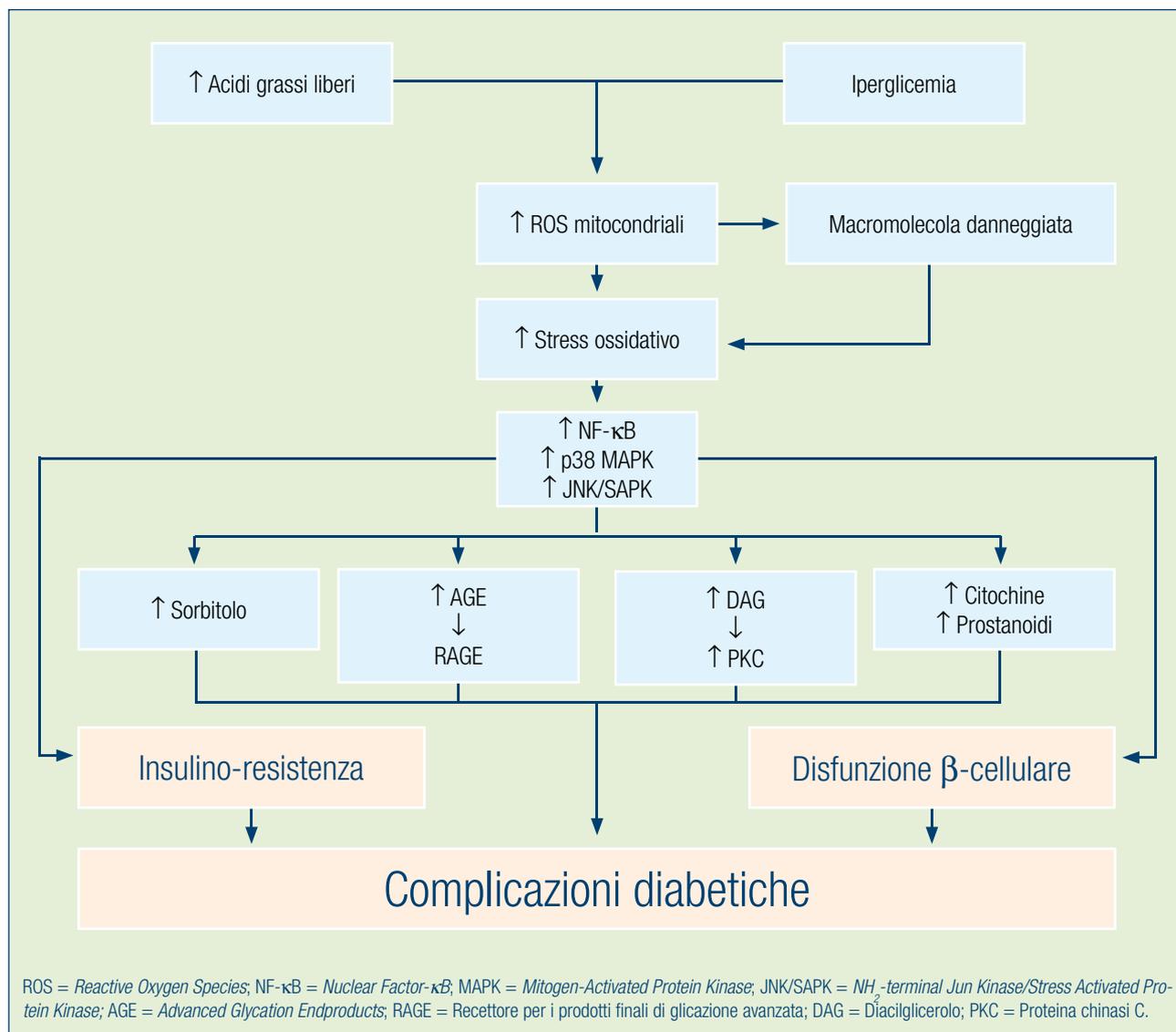
che stimola ulteriormente la lipolisi, la IL-6 proinfiammatoria, che inibisce il segnale insulinico mediante l'aumento dell'espressione delle proteine SOCS (*Suppressor of Cytokine Signaling*), l'adiponectina, la cui riduzione è causa di minore effetto insulino-sensibilizzante a livello sia epatico che muscolare<sup>69</sup>. I meccanismi con cui il TNF- $\alpha$  può indurre insulino-resistenza sono vari, tra questi vanno ricordati l'incremento della lipolisi, la riduzione del segnale insulinico per aumentata fosforilazione della serina del IRS-1 e per ridotta espressione del IRS-1, il ridotto trasporto di glucosio per ridotta espressione del GLUT-4 (glucotrasportatore 4), l'aumento della IL-6 e la riduzione dell'adiponectina<sup>69</sup>. L'adiponectina, secreta da molti tessuti fra cui il tessuto adiposo, il muscolo scheletrico, il fegato e i vasi, è associata sia a un'aumentata sensibilità, a livello di fegato e muscolo, insulinica con conseguente riduzione dell'accumulo intracellulare di lipidi e trigliceridi e aumentata ossidazione degli FFA, sia a una ridotta infiammazione vascolare. La riduzione dei suoi livelli plasmatici, quale appunto si verifica nell'obesità, sarebbe pertanto responsabile di un aumento della resistenza periferica all'insulina e dello stato infiammatorio<sup>70</sup>.

Di recente è stata proposta la cosiddetta teoria umorale dell'insulino-resistenza<sup>71-73</sup>, secondo la quale la resistenza periferica all'insulina non sarebbe secondaria solo alle alterazioni del segnale insulinico, ma anche al rilascio di fattori umorali, da parte di adipociti, macrofagi ed epatociti, quali le citochine e i prodotti proinfiammatori (Fig. 5).



**Figura 5.**

La teoria umorale dell'insulino-resistenza<sup>71</sup>.

**Figura 6.**

Teoria unificante la patogenesi del diabete mellito tipo 2 con quella delle sue complicanze croniche <sup>74</sup>.

In conclusione, nei soggetti geneticamente predisposti, fattori acquisiti quali sovrappeso e obesità aggraverebbero la resistenza periferica all'insulina e determinerebbero un deficit di secrezione  $\beta$ -cellulare, facilitando in tal modo la comparsa dapprima di alterata tolleranza ai carboidrati con iperglicemia postprandiale e in un secondo momento anche di iperglicemia a digiuno (DMT2). L'iperglicemia si associa a un aumento della lipolisi con iperafflusso di FFA e dislipidemia e anche di adipocitochine e prodotti proinfiammatori. Tali alterazioni sono causa di gluco-, lipotossicità e stato infiammatorio. A parere di recenti vedute <sup>74-77</sup> ne conseguirebbe una condizione di stress ossidativo e del reticolo endoplasmatico con attivazione della via JNK (*c-Jun N-terminal kinase*). Tale attivazione sarebbe responsabile sia di una inibizione della biosintesi dell'insulina, sia di un'interferenza con l'azione periferica dell'ormone. Da ciò la proposta di una teoria unificante <sup>74</sup> tra patogenesi sia del DMT2 sia delle complicanze

croniche, secondo la quale iperglicemia e FFA provocherebbero stress ossidativo con attivazione di NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor- $\kappa$ B*), di p38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) e di JNK, avanzata glicazione proteica, attivazione della protein-chinasi-C e della via dei polioli, causando da un lato danno  $\beta$ -cellulare e resistenza periferica all'insulina e dall'altro comparsa delle complicanze croniche (Fig. 6).

## Bibliografia

- 1 Matthaes S, Stumvoll M, Kellerer M, Harig HU. *Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance*. *Endocr Rev* 2000;21:585-618.
- 2 De Fronzo RA. *The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM*. *Diabetes* 1988;37:667-87.
- 3 Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, et al. *Popu-*

- lation-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
- 4 Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet* 2005;365:1333-46.
  - 5 Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, et al. *Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction*. *Mol Cell* 2000;6:87-97.
  - 6 Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. *Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic  $\beta$ -cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes*. *Cell* 1999;96:329-39.
  - 7 Brüning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Hörsch D, Accili D, et al. *A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance*. *Mol Cell* 1998;2:559-69.
  - 8 Bluher M, Kahn BB, Kahn CR. *Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue*. *Science* 2000;299:572-4.
  - 9 Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. *Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function*. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
  - 10 Pierce M, Keen H, Bradley C. *Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes*. *Diabetic Med* 1995;12:6-13.
  - 11 Tattersall RB, Fajans SS. *Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents*. *Diabetes* 1975;24:42-62.
  - 12 Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, et al. *Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2724-9.
  - 13 Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY)*. *Nature* 1996;384:458-60.
  - 14 Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, et al. *Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Nature* 1992;356:721-2.
  - 15 Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)*. *Nature* 1996;384:455-8.
  - 16 Stoffers DA, Ferre J, Clarke WL, Habener JF. *Early-onset type-2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1*. *Nat Genet* 1997;17:138-9.
  - 17 Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. *Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (TCF2) associated with MODY*. *Nat Genet* 1997;17:384-85.
  - 18 Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. *Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus*. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
  - 19 Leddermann HM. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed?* *Diabetologia* 1995;38:1482.
  - 20 Krook A, Brueton I, O'Rahilly S. *Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene in infant with leprechaunism*. *Lancet* 1993;342:277-8.
  - 21 Accili D, Frapier C, Mosthaf L, McKeon C, Elbein SC, Permutt MA, et al. *A mutation in the insulin receptor gene that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin-resistant diabetes*. *EMBO J* 1989;8:2509-17.
  - 22 Moller DE, Flier JS. *Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (type A insulin resistance)*. *N Eng J Med* 1988;319:1526-9.
  - 23 Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. *LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy*. *Nat Genet* 2000;24:153-6.
  - 24 Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. *Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension*. *Nature* 1999;402:880-3.
  - 25 Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E; the BSCL Working Group. *Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13*. *Nat Genet* 2001;28:365-70.
  - 26 Rötig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM, Rustin P, et al. *Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300)*. *J Clin Invest* 1993;91:1095-8.
  - 27 Ahren B. *Type 2 diabetes, insulin secretion and  $\beta$ -cell mass*. *Curr Mol Med* 2005;5:275-86.
  - 28 Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, Asberry PJ, Leonetti DL, Wahl PW, et al. *Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans*. *Diabetes* 1998;47:640-5.
  - 29 Perley MJ, Kipnis DM. *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. *J Clin Invest* 1967;46:1954-62.
  - 30 Pfeiffer MA, Halter JB, Porte D Jr. *Insulin secretion in diabetes mellitus*. *Am J Med* 1981;70:579-88.
  - 31 Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte D Jr. *Diminished  $\beta$ -cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus*. *J Clin Invest* 1984;74:1318-28.
  - 32 Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. *Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Eng J Med* 1988;318:1231-9.
  - 33 O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. *Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes*. *N Eng J Med* 1988;318:1225-30.
  - 34 Kahn SE, Halban PA. *Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM*. *Diabetes* 1997;46:1425-32.
  - 35 Ludvik B, Lell B, Hartter E, Schnack C, Prager R. *Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type 2 diabetes*. *Diabetes* 1991;40:1615-9.
  - 36 U.K. Prospective Diabetes Study 16. *Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease*. *U.K. Prospective Diabetes Study Group*. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
  - 37 *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet* 1998;352:837-53.
  - 38 Holman RR. *Assessing the potential for  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in prediabetic states*. *Diab Res Clin Pract* 1998;40(Suppl):S21-5.
  - 39 DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview*. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
  - 40 Yki-Järvinen H. *Glucose toxicity*. *Endocr Rev* 1992;13:415-31.
  - 41 Unger RH. *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent*

- NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
- 42 Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. *Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes.* *Diabetes* 1999;48:241-53.
- 43 Kahn SE. *The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-58.
- 44 Scaglia L, Cahill GJ, Finegood DT, Bonner-Weir SA. *Apoptosis participates in the remodelling of the endocrine pancreas in the neonatal rat.* *Endocrinology* 1997;138:1736-41.
- 45 Bonnier-Weir S. *Life and death of the pancreatic  $\beta$ -cells.* *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:375-8.
- 46 Chandra J, Zhivotovsky B, Zaitsev S, Juntti-Berggren L, Berggren P-O, Orrenius S. *Role of apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cell death in diabetes.* *Diabetes* 2001;50(Suppl):S44-7.
- 47 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.  *$\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes.* *Diabetes* 2003;52:102-10.
- 48 Lipset M, Finegood DT.  *$\beta$ -cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats.* *Diabetes* 2002;51:834-41.
- 49 Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, SHARMA A.  *$\beta$ -cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes.* *Diabetes* 2001;50(Suppl):S154-9.
- 50 Vinik A, Pittenger G, Rafaeloff R, Rosenberg L, Duguid W. *Determinants of pancreatic islet cell mass: a balance between neogenesis and senescence/apoptosis.* *Diabetes Rev* 1996;4:235-63.
- 51 Zhao YF, Feng DD, Chen C. *Contribution of adipocyte-derived factors to  $\beta$ -cell dysfunction in diabetes.* *Int J Biochem Cell Biol* 2006;37:804-19.
- 52 Donath MY, Ehnes JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Epler E, et al. *Mechanisms of  $\beta$ -cell death in type 2 diabetes.* *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):S108-13.
- 53 Hull RI, Westermark Gt, Westermark P, Kahn SE. *Islet amyloid a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3629-43.
- 54 Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. *Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes.* *Diabetes* 2002;51(Suppl 1):S109-16.
- 55 Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. *The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998.* *JAMA* 1999;282:1519-29.
- 56 Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. *The disease burden associated with overweight and obesity.* *JAMA* 1999;282:1530-8.
- 57 Fujimoto WY. *The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* *Am J Med* 2000;108(Suppl 6A):9S-14.
- 58 Waichenberg BL. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome.* *Endocr Rev* 2000;21:697-78.
- 59 Boden G. *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.* *Diabetes* 1996;45:3-10.
- 60 Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes.* *Endocr Rev* 2002;23:201-29.
- 61 Wellen KE, Hotamisligil GS. *Inflammation, stress and diabetes.* *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
- 62 de Luca, Olefsky JM. *Stressed out about obesity and insulin resistance.* *Nature Med* 2006;12:41-2.
- 63 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.* *Lancet* 1963;1:785-9.
- 64 Shulman GI. *Cellular mechanisms of insulin resistance.* *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
- 65 Bays H, Mandarino L, De Fronzo RA. *Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-78.
- 66 Kovacs P, Stumvoll M. *Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver.* *Bes Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:625-35.
- 67 Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, van de Werve G, Fantus IG, Giacca A. *Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E863-73.
- 68 Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, et al. *Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7522-7.
- 69 Arner P. *Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines.* *Curr Mol Med* 2005;5:333-9.
- 70 Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. *Adiponectin: more than just another fat cell hormone?* *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- 71 Kershaw EE, Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- 72 Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. *Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B.* *Nature Med* 2005;11:183-90.
- 73 Lazar M. *The humoral side of insulin resistance.* *Nature Med* 2005;12:43-4.
- 74 Evans JL, Goldfine IR, Maddux BA, Grodsky GM. *Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes.* *Endocr Rev* 2002;23:599-622.
- 75 Brownlee M. *A radical explanation for glucose-induced  $\beta$ -cell dysfunction.* *J Clin Invest* 2003;112:1788-90.
- 76 Kaneto H, Matsuoka T, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuhisa M, et al. *Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes.* *J Mol Med* 2005;83:429-39.
- 77 Simmons RA. *Developmental origins of diabetes: the role of oxidative stress.* *Free Rad Bio Med* 2006;40:917-22.

## Agonisti del recettore del GLP-1

Il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) è un ormone gastrointestinale, secreto principalmente in fase post-prandiale, che stimola la secrezione di insulina e inibisce quella di glucagone. Queste sue azioni sono glucosio-dipendenti, cioè si manifestano in condizioni di alto glucosio, mentre non si verificano quando le concentrazioni di glucosio sono inferiori alla norma. Grazie alla stimolazione della secrezione insulinica e alla soppressione di quella di glucagone, il GLP-1 riduce la glicemia, contribuendo a mantenere adeguati livelli di glucosio in fase post-prandiale<sup>1,2</sup>. Studi sperimentali mostrano che il GLP-1, in modelli animali, riduce l'apoptosi e stimola la neogenesi di cellule beta-pancreatiche, aumentando la massa beta-cellulare<sup>1</sup>; grazie a questo effetto, il GLP-1 potrebbe essere in grado, anche nell'uomo, di preservare nel tempo la funzione beta-cellulare, prevenendo lo spontaneo deterioramento del controllo glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2. Inoltre, questo ormone agisce a livello centrale, inibendo l'appetito, e rallenta lo svuotamento gastrico; attraverso questi meccanismi, il GLP-1 contribuisce al senso di sazietà post-prandiale<sup>2</sup>. Altri possibili effetti biologici del GLP-1 comprendono l'aumento della sensibilità epatica e muscolare all'insulina, la riduzione della pressione arteriosa e la protezione del miocardio dal danno ischemico; tutti questi effetti, però, necessitano ancora di essere confermati da ulteriori studi<sup>3</sup>.

Considerando le sue azioni biologiche, il GLP-1 sarebbe un farmaco potenzialmente assai interessante per il trattamento del diabete di tipo 2. In effetti, la somministrazione (per via sottocutanea o endovenosa) dell'ormone determina una marcata riduzione dell'iperglicemia, con basso rischio di ipoglicemia; inoltre, essa induce una progressiva perdita di peso. Purtroppo, il GLP-1 come tale non può essere utilizzato come farmaco a causa delle sue sfavorevoli caratteristiche cinetiche; infatti, esso viene rapidamente degradato, principalmente ad opera dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), per cui la sua emivita è di pochi minuti<sup>1</sup>. Per agire sul sistema del GLP-1 superando i limiti cinetici del GLP-1 nativo, si possono tentare due diversi approcci: sviluppare inibitori della DPP-4 che prolunghino l'emivita del GLP-1 endogeno, oppure identificare agonisti dei recettori del GLP-1 che siano resistenti alla DPP-4 e abbiano quindi una emivita più lunga<sup>1,4</sup>. L'industria farmaceutica ha perseguito entrambe le strade sviluppando sia inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin) che agonisti recettoriali del GLP-1 (exenatide, liraglutide). Questo articolo intende fornire un quadro aggiornato relativamente agli agonisti recettoriali del GLP-1, il primo dei quali (exenatide) è già disponibile in terapia, mentre il secondo (liraglutide) arricchirà il prontuario terapeutico nel prossimo futuro.

### Exenatide

Exenatide (exendin-4; Fig. 1) è peptide presente (con funzioni ancora non perfettamente note) nella saliva di un rettile del deserto dell'Arizona, che può essere ottenuto, a scopo commerciale, per via biosintetica, con la tecnica del DNA ricombinante. Questa molecola, pur essendo strutturalmente piuttosto diversa dal GLP-1 umano, è un agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1. Inoltre, exenatide è resistente all'azione della DPP-4, e ha quindi una emivita (di 30-60 minuti) sufficientemente lunga da poter essere impiegata nel trattamento del diabete di tipo 2. Se ne raccomanda l'uso, a dosi di 5-10 µg, due volte al giorno, prima

### Edoardo Mannucci

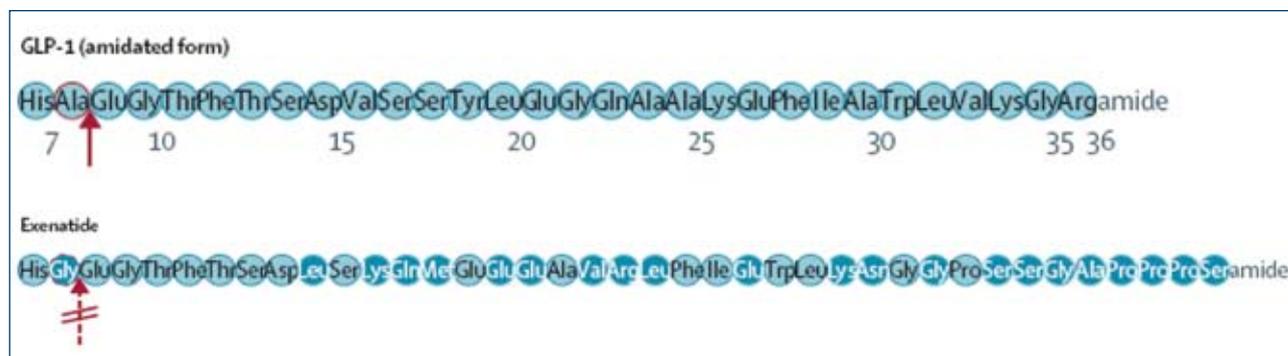
Servizio di Diabetologia,  
Unità di Geriatria,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Careggi, Firenze

#### PAROLE CHIAVE

GLP-1 • Exenatide • Liraglutide

#### CORRISPONDENZA

EDOARDO MANNUCCI  
edoardo.mannucci@unifi.it

**Figura 1.**

Struttura chimica di exenatide, confrontata con GLP-1. La freccia indica il sito di azione della DPP-4 (da Drucker e Nauck, 2006, mod.)<sup>1</sup>.

dei pasti principali; la via di somministrazione è sottocutanea, con appositi iniettori a penna preriempiti simili a quelli utilizzati per l'insulina.

Nei pazienti diabetici, l'exenatide determina una riduzione dose-dipendente della glicemia, grazie alla stimolazione della secrezione insulinica e alla riduzione della secrezione di glucagone<sup>4</sup>. Sebbene il farmaco possa essere efficace, almeno teoricamente, anche in monoterapia, i trial clinici su questa molecola sono stati effettuati in maniera pressoché esclusiva in combinazione con altre molecole (Tab. I). Nei pazienti inadeguatamente controllati con la metformina, con un tiazolidinedione o con una sulfanilurea, l'aggiunta di exenatide determina una riduzione assai significativa dell'emoglobina glicata rispetto al placebo. Nei pazienti insufficientemente controllati con una combinazione di due farmaci orali (metformina e sulfaniluree, oppure metformina e tiazolidinedioni, o tiazolidinedioni e sulfaniluree), l'aggiunta di exenatide non soltanto è più efficace del placebo, ma mostra addirittura un effetto sull'emoglobina glicata simile all'insulina. Infatti, in pazienti che falliscono alla combinazione di metformina e sulfaniluree, exenatide ha un effetto sul controllo metabolico non dissimile da quello dell'aggiunta di insulina glargine serale, oppure di

due somministrazioni giornaliere di insulina premiscelata<sup>14</sup>. Sebbene il trattamento con exenatide riduca anche la glicemia a digiuno, il farmaco risulta particolarmente efficace nel controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali. Questo profilo, piuttosto evidente negli studi clinici, è attribuibile alla cinetica del farmaco, più che al suo meccanismo d'azione. Infatti, la stimolazione del recettore del GLP-1, di per sé, è in grado di ridurre la glicemia indipendentemente dal pasto; d'altro canto, l'emivita relativamente breve dell'exenatide non consente di ottenere una copertura delle 24 ore con due sole somministrazioni giornaliere. Infatti, quando il farmaco viene somministrato prima di colazione e prima di cena, come nella maggior parte dei trial, si ottiene una normalizzazione della glicemia dopo colazione e dopo cena, ma non di quella dopo pranzo<sup>5</sup>. Ciò significa che l'emivita di exenatide, che è di circa 30-60 minuti, è insufficiente a garantire un'adeguata copertura per le 12 ore successive. Infatti, la scheda tecnica suggerisce di somministrare il farmaco prima dei due pasti principali (che in Italia sono spesso il pranzo e la cena) e non ogni 12 ore. Peraltro, la riduzione dell'iperglicemia post-prandiale, e la conseguente riduzione della glucotossicità, si traduce, a medio termine, anche in un miglioramento della glicemia

**Tabella I.** Studi clinici con exenatide. Principali studi clinici pubblicati, di durata superiore a 12 settimane, con exenatide 5-10 µg due volte al giorno (esclusi gli studi con formulazione LAR). Viene riportata la differenza tra i gruppi di trattamento nei valori emoglobina glicata a termine dello studio.

STUDIO	DURATA (SETT.)	CONFRONTO CON	COMBINAZIONE CON	N. PAZIENTI	DIFFERENZA HBA <sub>1c</sub> (%)
DeFronzo et al., 2005	30	Placebo	Metformina	336	-0,7*
Zinman et al., 2007	16	Placebo	Glitazoni (± metformina)	233	-1,0*
Buse et al., 2004	30	Placebo	Sulfaniluree	277	-0,8*
Kendall et al., 2005	30	Placebo	Sulfaniluree + metformina	733	-0,8*
Davis et al., 2007	16	Insulina	Sulfaniluree/metformina	49	+0,2
Barnett et al., 2007	16	Insulina	Sulfaniluree/metformina	263	0,0
Nauck et al., 2007	52	Insulina	Sulfaniluree + metformina	501	+0,1
Heine et al., 2005	26	Insulina	Sulfaniluree + metformina	549	+0,1

\* Differenze statisticamente significative.

a digiuno; inoltre, il calo ponderale che generalmente si osserva nel trattamento con exenatide comporta, a più lungo termine, anche una riduzione della glicemia a digiuno.

Un effetto assai interessante di exenatide è infatti il calo ponderale. Exenatide, anche in assenza di nausea, determina una riduzione dell'assunzione di cibo senza modificare il dispendio energetico e provoca quindi un'apprezzabile riduzione del peso<sup>4</sup>. Questo effetto sembra più pronunciato quando exenatide viene utilizzato in associazione alla metformina, suggerendo una possibile interazione favorevole tra i due farmaci<sup>3</sup>. I risultati delle estensioni in aperto degli studi clinici in doppio cieco mostrano che, proseguendo la terapia, la riduzione del peso procede senza apparente effetto "plateau" fino a 3 anni di trattamento<sup>6</sup>. Sembra, quindi, che exenatide, contrariamente agli altri farmaci che riducono il peso corporeo, non induca tolleranza ai propri effetti ponderali, almeno a medio termine.

Exenatide mostra anche effetti tendenzialmente favorevoli su altri parametri di rischio cardiovascolare. Alcune di queste azioni, come la riduzione della trigliceridemia<sup>6</sup>, sono verosimilmente dovute al miglioramento del controllo glicemico e alla riduzione del peso; al contrario, la tendenziale riduzione della pressione arteriosa, che si manifesta a breve distanza dall'inizio del trattamento, quando ancora il calo ponderale non è apprezzabile, è probabilmente dovuta a un'azione diretta del farmaco sulle resistenze periferiche<sup>3,7</sup>. In modelli *in vitro*, exenatide si è anche mostrata capace di ridurre il danno miocardico indotto dall'ischemia<sup>8</sup>, analogamente a quanto osservato nell'uomo con il GLP-1 nativo<sup>3</sup>. L'insieme di questi dati indica che exenatide potrebbe avere un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare anche indipendentemente dalla riduzione della glicemia<sup>3,6</sup>; naturalmente, su questo punto è inevitabile la massima cautela e sarà necessario attendere i risultati di trial clinici di maggiori dimensioni e di più lunga durata prima di trarre alcuna conclusione definitiva.

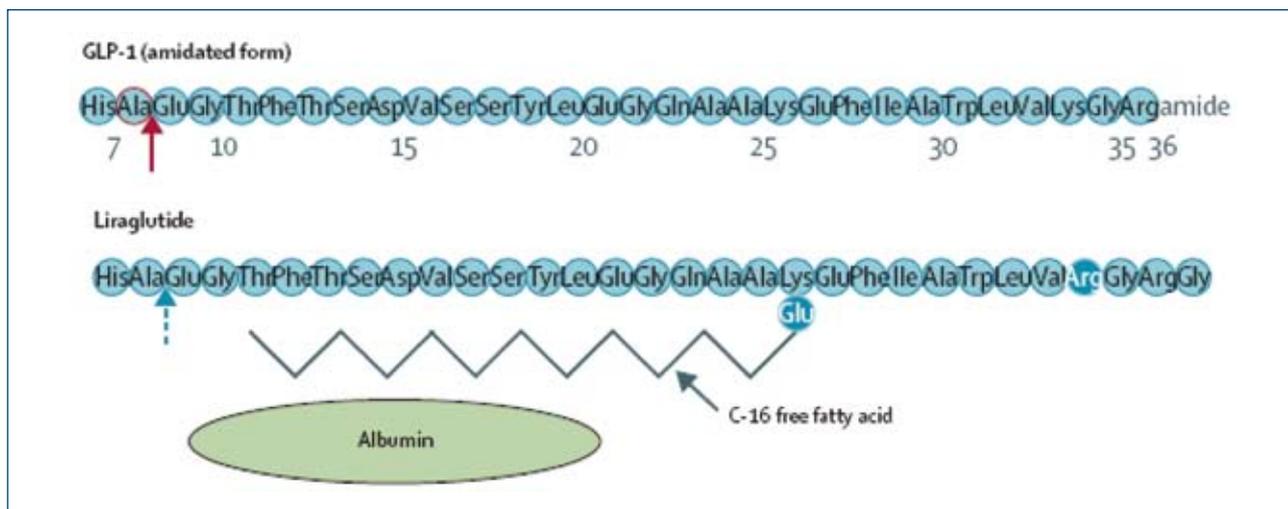
Il profilo di tollerabilità di exenatide è complessivamente favorevole. I principali effetti collaterali sono rappresentati da nausea,

vomito e più raramente diarrea. Sebbene la nausea compaia in una proporzione piuttosto elevata di pazienti (fino a un terzo del totale), nella maggior parte dei casi questo effetto collaterale è lieve e transitorio e non necessita di sospensione del trattamento<sup>4</sup>. Proprio per ridurre l'incidenza e la gravità della nausea, si raccomanda di iniziare il trattamento con 5 µg due volte al giorno, e di aumentare a 10 µg, se tollerati, dopo quattro settimane. Non sono noti altri effetti collaterali rilevanti di exenatide. In particolare, è necessario puntualizzare che questo farmaco, somministrato in monoterapia o in combinazione con soli farmaci insulino-sensibilizzanti, non sembra in grado di provocare ipoglicemia – mentre, come è ovvio, esso aumenta l'incidenza di ipoglicemia quando viene utilizzato in combinazione con farmaci stimolatori della secrezione di insulina, come le sulfaniluree.

## Liraglutide

Liraglutide (Fig. 2) è peptide sintetico, agonista recettoriale del GLP-1, resistente alla DPP-4 e dotato di una lunga emivita. La struttura chimica della liraglutide è assai più simile a quella del GLP-1 umano rispetto all'exenatide; ciò determina una minor immunogenicità della molecola. In effetti, la formazione di anticorpi diretti contro il farmaco, nei pazienti trattati con liraglutide, è assai meno frequente che in quelli che ricevono exenatide; peraltro, l'effettiva capacità di tali anticorpi di neutralizzare il farmaco e quindi di condizionarne l'efficacia è ancora dibattuta. Una ulteriore differenza tra liraglutide ed exenatide riguarda la cinetica, con una emivita assai più lunga per liraglutide. In monosomministrazione giornaliera, si ottengono concentrazioni circolanti entro il range terapeutico per tutte le 24 ore. Gli studi clinici attualmente disponibili sono riassunti nella Tabella II.

Liraglutide è efficace in monoterapia; i dati disponibili indicano che, in assenza di altri farmaci ipoglicemizzanti, l'effetto della liraglutide sull'emoglobina glicata è superiore rispetto a quello



**Figura 2.**

Struttura chimica di liraglutide, confrontata con GLP-1. La freccia indica il sito di azione della DPP-4 (da Drucker e Nauck, 2006, mod.)<sup>1</sup>.

**Tabella II.** Studi clinici con liraglutide. Principali studi clinici pubblicati, di durata superiore a 12 settimane, con liraglutide 1,2-1,8 mg/die. Viene riportata la differenza tra i gruppi di trattamento nei valori emoglobina glicata a termine dello studio.

STUDIO	DURATA (SETT.)	CONFRONTO CON	COMBINAZIONE CON	N. PAZIENTI	DIFFERENZA HBA <sub>1c</sub> (%)
Feinglos et al., 2005	12	Placebo	Monoterapia	210	-0,7*
Vilsboll et al., 2007	14	Placebo	Monoterapia	163	-1,5*
Garber et al., 2008	52	Glimepiride	Monoterapia	733	-0,5*
Nauck et al., 2008	26	Placebo Glimepiride	Metformina	1091	-1,1* -0,1
LEAD-1**	26	Placebo Rosiglitazone	Glimepiride	1041	-1,3* -0,7*
LEAD-4**	26	Placebo	Metformina + rosiglitazone	533	-0,9*
LEAD-5**	26	Placebo Insulina	Metformina + glimepiride	581	-0,9* -0,3
LEAD-6**	26	Exenatide	Metformina ± SU	434	-0,3*

\* Differenze statisticamente significative; \*\* Dati non ancora pubblicati, presentati a congressi.

della glimepiride<sup>9</sup>. Utilizzata in aggiunta alla metformina, nei pazienti inadeguatamente controllati con la monoterapia, la liraglutide riduce l'emoglobina glicata rispetto al placebo, in misura simile rispetto a una sulfanilurea<sup>10</sup>, mentre in combinazione è più efficace del rosiglitazone. Quando la liraglutide viene aggiunta in pazienti non adeguatamente controllati con una combinazione di sulfaniluree e metformina, si osserva una riduzione di emoglobina glicata non inferiore (e anzi tendenzialmente superiore) di quella che si ottiene con l'insulina glargine.

Esiste anche uno studio (non ancora pubblicato, ma già presentato a congressi internazionali) di confronto diretto tra exenatide e liraglutide in pazienti che falliscono alla terapia combinata con metformina e sulfaniluree. Questo studio mostra una differenza significativa, anche se non ampia, di efficacia sull'emoglobina glicata, a vantaggio della liraglutide. L'andamento delle glicemie domiciliari misurate dai pazienti non mostra alcuna superiorità della liraglutide, rispetto all'exenatide, sulla glicemia post-prandiale; è verosimile che la differenza di efficacia complessiva sia attribuibile a un maggior effetto della liraglutide sulla glicemia a digiuno, coerentemente con la sua maggiore durata d'azione.

Il profilo di tollerabilità della liraglutide è analogo a quello dell'exenatide, con una simile incidenza di effetti collaterali gastrointestinali. Anche la liraglutide, così come l'exenatide, non induce alcun aumento del rischio di ipoglicemia rispetto al placebo, a meno che non sia combinata con stimolatori della secrezione insulinica (come le sulfaniluree). Anche con la liraglutide si osserva inoltre un consistente calo ponderale, comparabile con quello rilevato con exenatide; peraltro, non disponiamo ancora di studi a più lungo termine per verificare la tenuta nel tempo degli effetti ponderali della liraglutide. I dati disponibili mostrano inoltre che la liraglutide induce una discreta riduzione della pressione arteriosa, soprattutto sistolica, non giustificata dal calo ponderale, i cui meccanismi necessitano di ulteriori approfondimenti<sup>11</sup>.

## Uso clinico degli agonisti GLP-1

Esiste un unanime consenso sull'impiego della metformina come farmaco di prima scelta nei pazienti diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi. Per quanto gli agonisti recettoriali del GLP-1 siano efficaci anche in monoterapia, non esiste ragione per preferirli alla metformina nei pazienti che non stanno assumendo altri farmaci.

Il fallimento alla monoterapia con metformina, al contrario, rappresenta un'indicazione principe per exenatide e liraglutide. Nei pazienti che non riescono a mantenere un controllo metabolico adeguato con la sola metformina, l'aggiunta di agonisti del GLP-1 ha un'efficacia ipoglicemizzante almeno uguale (e forse superiore) rispetto alle possibili alternative (sulfaniluree o tiazolidinedioni, in particolare). Inoltre, al contrario delle sulfaniluree e dell'insulina, exenatide e liraglutide, se aggiunte alla metformina, non determinano ipoglicemie. Contrariamente a tutti gli altri farmaci disponibili, gli agonisti recettoriali del GLP-1 determinano un consistente calo ponderale. Ciò rende questi farmaci un'opzione particolarmente interessante nei pazienti obesi. In aggiunta, gli agonisti del GLP-1 hanno uno specifico effetto favorevole su altri fattori di rischio cardiovascolare, in particolare sulla pressione arteriosa. Una ulteriore possibile alternativa terapeutica, nel trattamento del fallimento alla monoterapia con metformina, è rappresentata dagli inibitori della DPP-4, che, rispetto agli agonisti del GLP-1, hanno il vantaggio della via di somministrazione orale, oltre a un ottimo profilo di tollerabilità. Occorre però ricordare che, nell'unico studio diretto di confronto ad oggi disponibile, l'efficacia sulla glicemia post-prandiale degli inibitori della DPP-4 è inferiore rispetto a quella dell'exenatide<sup>12</sup>; inoltre, gli agonisti GLP-1 a maggior durata d'azione, come la liraglutide, dovrebbero, almeno teoricamente, avere una maggiore efficacia sulla glicemia a digiuno, e quindi sull'emoglobina glicata, rispetto agli inibitori della DPP-4.

Un'ulteriore occasione di impiego degli agonisti del GLP-1 è rappresentata dal fallimento alla monoterapia con sulfaniluree, nei

pazienti intolleranti alla metformina; in questi soggetti, l'associazione con exenatide o liraglutide è efficace quanto altre possibili combinazioni (sulfaniluree/tiazolidinedioni o sulfaniluree/insulina), con il vantaggio di evitare l'aumento ponderale.

Un terzo impiego caratteristico per gli analoghi del GLP-1 è rappresentato dal fallimento alla terapia combinata con due ipoglicemizzanti orali (più tipicamente, sulfaniluree e metformina), quale alternativa all'insulina. Teoricamente, si potrebbe pensare che l'impiego di farmaci che stimolano la secrezione insulinica in pazienti con più lunga storia di malattia e con funzione beta-cellulare più gravemente compromessa sia poco razionale; in realtà, i trial clinici dimostrano che, anche in queste condizioni, exenatide e liraglutide sono efficaci quasi quanto in fasi più precoci della storia naturale della malattia diabetica. Nel fallimento alla terapia combinata, l'efficacia degli agonisti del GLP-1 sembra essere almeno pari a quella dell'insulina basale, con il vantaggio aggiuntivo della riduzione ponderale.

## Uno sguardo al futuro

La ricerca nel settore degli agonisti recettoriali del GLP-1 ha identificato molecole e formulazioni farmaceutiche dotate di emivita molto lunga, tanto da consentire la monosomministrazione settimanale. Il primo di questi prodotti, la formulazione *Long-Acting Release* (LAR) di exenatide, è attualmente in fase avanzata di sviluppo clinico. Rispetto alla formulazione di exenatide attualmente disponibile, LAR mostra un'efficacia probabilmente superiore, e analoga a quella della liraglutide, con un simile profilo di tollerabilità<sup>13</sup>. Altre molecole strutturalmente diverse, ma con profili cinetici simili a exenatide LAR, sono in fasi più precoci del loro programma di sviluppo clinico. Nell'arco di qualche anno, disporremo probabilmente di un'intera gamma di agonisti del GLP-1 a lunga durata d'azione, abbastanza simili tra loro sul piano del profilo clinico, tutti adatti alla somministrazione per via sottocutanea una volta alla settimana.

Un'ulteriore prospettiva per gli agonisti recettoriali del GLP-1 è un possibile impiego come trattamento dell'obesità non complicata da diabete. A questo riguardo, le formulazioni a maggior durata d'azione sembrano più interessanti rispetto a quelle che necessitano di più somministrazioni giornaliere. Sia per liraglutide che per exenatide LAR sono in corso studi di efficacia sulla perdita di peso, anche in soggetti non diabetici, che possano sostenere un'eventuale registrazione dell'indicazione per l'obesità.

## Bibliografia

- 1 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2004;318:1696-1705.
- 2 Rotella CM, Pala L, Mannucci E. *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and metabolic diseases*. J Endocrinol Invest 2005;28:746-58.
- 3 Mannucci E, Rotella CM. *Future perspectives on Glucagon-like peptide-1, diabetes and cardiovascular risk*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:639-45.
- 4 Amori RE, Lau J, Pittas AG. *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis*. JAMA 2007;298:194-206.
- 5 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. *Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial*. Ann Intern Med 2005;143:559-69.
- 6 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Hoscombe JH, et al. *Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years*. Curr Med Res Opin 2008;24:275-86.
- 7 Giorgino F, Natalicchio A, Leonardini A, Laviola L. *Exploiting the pleiotropic actions of GLP-1 for the management of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Diabetes Res Clin Pract 2007;78(Suppl):S59-67.
- 8 Sonne DP, Engstrom T, Treiman M. *Protective effects of GLP-1 analogues exendin 4 and GLP-1(9-36)amide against ischemia-reperfusion in rat heart*. Regul Pept 2008;146:243-9.
- 9 Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez P, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial*. Lancet 2008 (in press).
- 10 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met)*. Diabetes Care 2008 (in press).
- 11 Vilsbøll T. *Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Exp Opin Invest Drug 2007;16:231-7.
- 12 DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, McConell L. *Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study*. Curr Med Res Opin 2008;24:2943-52.
- 13 Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. *Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30:1487-93.

# La soddisfazione del paziente diabetico assistito dal Medico di Medicina Generale: un'indagine condotta nell'Azienda USL di Ferrara

Aprile 2008

a cura di

**Maria Cristina Falzoni**  
**Emanuela Montanari**  
**Rita Marchi\***  
**Mauro Manfredini\*\***

Psicologa del Lavoro,  
U.O. Qualità e Accreditamento,  
Azienda USL Ferrara;

\* Medico di Medicina Generale,  
Presidente SIMG sezione di Ferrara;

\*\* Responsabile Coordinamento  
Medici di Medicina Generale  
e Pediatri di Libera Scelta,  
Azienda USL Ferrara

## PAROLE CHIAVE

Diabete mellito

- Soddisfazione del paziente
- Qualità dell'assistenza
- Questionario qualitativo

## CORRISPONDENZA

RITA MARCHI  
rita.marchi@tin.it

## Lo scenario

In Italia si stima che circa il 4,5% della popolazione sia colpito dal diabete mellito, con valori più alti all'aumentare dell'età; la percentuale raggiunge il 12% nella popolazione con più di 65 anni d'età; nella Provincia ferrarese la prevalenza di questa patologia raggiunge il 5,5% della popolazione.

La Gestione Integrata del Diabete Mellito a Ferrara, anche se attraverso diverse vicissitudini, ha il merito di avere aperto il nuovo corso dell'integrazione tra settori sanitari puntando sulla valorizzazione della Medicina Territoriale e sul confronto tra professionisti della sanità, tentando di superare le barriere erette tra Specialisti e Medici di Medicina Generale (MMG). L'esperienza ferrarese ha il merito di avere puntato fin dal suo esordio su dimensioni di scala provinciale piuttosto che su progetti locali come in altre realtà. Infatti è esteso a tutti i Nuclei delle Cure Primarie dell'Azienda USL di Ferrara, che sono le organizzazioni territoriali di base dei MMG.

Il percorso seguito a Ferrara nello sviluppo del Programma di Gestione Integrata del Diabete Mellito si è caratterizzato da azioni dirette su più aree:

- ridefinizione e uniformazione delle attività, prodotti e standard degli ambulatori diabetologici;
- attivazione della Gestione Informatizzata dei Servizi Diabetologici;
- promozione della collaborazione e integrazione con i MMG;
- organizzazione distribuzione ausili e presidi per controllo metabolico;
- costituzione del Registro Provinciale Diabete;
- attivazione del Coordinamento Infermieristico Diabetologico Aziendale;
- misurazione sistematica degli indicatori di efficienza, efficacia, appropriatezza;
- attivazione di un percorso di Formazione Continua Diabetologica per Operatori Diabetologici e MMG;
- sviluppo di attività strutturate di Educazione Terapeutica e di Educazione Sanitaria;
- valutazione del gradimento da parte degli utenti del servizio offerto.

La valutazione del MMG di tutti gli elementi che caratterizzano lo stile di vita di una persona diabetica – alimentazione, attività fisica, controlli medici periodici – è fondamentale nella gestione della malattia. Anche l'Azienda USL Ferrara, come molte altre della Regione, ha attivato un progetto assistenziale, basato su linee guida accreditate, che vede il MMG come primo attore nella gestione integrata dei propri assistiti affetti da diabete mellito di tipo 2-non insulino-dipendenti. Questa esperienza data ormai molti anni e grazie agli ultimi Accordi Integrativi locali tra Azienda e MMG (triennio 2001/04 e 2004/06) ha potuto conseguire risultati quantitativamente e qualitativamente misurati.

Infatti il Progetto assistenza integrata al paziente diabetico vede oggi oltre il 50% di detta popolazione assistita dai MMG (9.700 pazienti su un totale di circa 17.500 pazienti) con un sistema di indagine qualitativa, basata su una scheda di indicatori di processo e di esito, redatta e verificata annualmente dai MMG e dai Centri Diabetologici.

Vista l'esperienza maturata nel corso del tempo da parte dei MMG nella gestione integrata dell'assistenza al paziente diabetico, si è ritenuto utile procedere a un'indagine sulla qualità della prestazione come viene percepita dal fruitore.

## L'indagine

Nel 2007 l'Azienda USL di Ferrara ha promosso un'indagine sulla qualità percepita dall'assistenza dei pazienti diabetici seguiti dal proprio MMG.

### Obiettivo dell'indagine

L'obiettivo è stato quello di acquisire informazioni sulla percezione della qualità del servizio offerto dal MMG ai pazienti diabetici in carico, così da mappare le eventuali aree di criticità e intervenire con azioni migliorative per ridurre le situazioni percepite come potenzialmente critiche. L'individuazione di un "profilo di qualità" ha permesso di:

- disegnare modalità di valutazione e monitoraggio della qualità dell'assistenza percepita dai pazienti diabetici assistiti dal proprio MMG per un problema di diabete;
- rilevare e attivare iniziative di riorganizzazione e miglioramento dell'assistenza ai pazienti diabetici.

L'indagine è stata eseguita nel corso dell'anno 2007 e gli autori sono: dott. Mauro Manfredini (Coordinamento MMG e Pediatri di Libera Scelta, Azienda USL Ferrara); dott.ssa Maria Cristina Falzoni e dott.ssa Emanuela Montanari (U.O. Qualità e Accreditamento, Azienda USL Ferrara).

## Metodologia

Dopo avere considerato un'esperienza sullo stesso tema condotta dall'Azienda USL di Modena nell'anno 2002, è stato deciso di utilizzare come strumento di rilevazione della qualità percepita dai pazienti diabetici assistiti dal proprio MMG un *questionario anonimo strutturato con risposte multiple a domande chiuse*<sup>1</sup> che includeva anche la possibilità di esprimere osservazioni/suggerimenti utili per il miglioramento del servizio. Il questionario è stato assunto come strumento di misura idoneo principalmente per due motivi:

1. standardizzazione degli stimoli: le domande del questionario sono poste nello stesso ordine e con gli stessi termini a tutti i soggetti. Questa caratteristica permette di raccogliere in ma-

niera uniforme le informazioni sui temi oggetto di indagine e di confrontare le risposte tra loro;

2. possibilità di autosomministrazione e coinvolgimento di un numero elevato di persone.

Il questionario (all. 1) è stato messo a disposizione dei pazienti diabetici nelle sale d'attesa di tutti gli ambulatori dei Medici che hanno aderito all'indagine.

La predisposizione della versione definitiva è stata preceduta da un *pre-test*, allo scopo di valutare la comprensibilità delle domande poste (in tutto 12) e di verificare la validità interna dello strumento.

Il progetto è stato presentato, sottolineando il carattere facoltativo dell'adesione allo stesso, nei primi mesi del 2007 in occasione degli incontri periodici di programmazione delle attività dei componenti dei vari Nuclei di Cure Primarie territoriali, allo scopo di condividere il disegno di ricerca con i MMG dell'Azienda USL di Ferrara.

In uno di questi incontri, svoltosi a marzo 2007, è stato consegnato il materiale (questionari relativi al numero di pazienti diabetici in carico, urna/scatola nella quale raccogliarli, locandina identificativa del progetto).

Sul versante esterno, l'iniziativa è stata presentata ai tre Comitati Consultivi Misti aziendali che ne hanno condiviso gli obiettivi; è stata presentata in una conferenza stampa alla quale hanno partecipato rappresentanze dei principali quotidiani locali ed è stata mandata in onda una trasmissione televisiva sulla TV locale al fine di favorire la massima informazione e partecipazione degli utenti.

Il periodo di somministrazione del questionario è durato 4 mesi, da aprile a luglio 2007<sup>2</sup>. Tra agosto e ottobre si è eseguita la fase di raccolta delle urne/scatole, che sono state consegnate presso le segreterie dei Nuclei di Cure Primarie o presso gli Uffici Relazioni con il Pubblico.

In seguito si è provveduto all'elaborazione dei dati raccolti e alla stesura del report finale i cui contenuti sono stati diffusi a:

- tavolo tecnico aziendale diabete;
- comitato aziendale per la Medicina Generale;
- Agenzia Sanitaria Regione Emilia-Romagna - settore qualità e accreditamento;
- referenti distrettuali per la Medicina Generale;
- comitati consultivi misti;
- media locali.

<sup>1</sup> Il questionario a risposte chiuse prevede l'alternativa obbligatoria tra due o più risposte prestabilite, valutabili in base a un protocollo di valori assegnati a ciascuna di esse (Galimberti U, *Enciclopedia di Psicologia*, Garzanti 1999). Il questionario è "strumento di raccolta delle informazioni, definito come un insieme strutturato di domande e relative categorie di risposta definite a priori da chi lo costruisce, ovvero domande cosiddette 'chiuse' dove all'intervistato (inteso come colui che risponde alle domande scritte del questionario) viene richiesto di individuare tra le risposte presentate quella che più si avvicina alla propria posizione, e/o di domande 'aperte', che non prevedono risposte predeterminate" ma alle quali il soggetto può rispondere riportando e valutando la propria esperienza (Zammuner VL, *Interviste e questionari. Processi psicologici e qualità dei dati*, Roma: Borla 1996).

<sup>2</sup> Nella ricerca qualitativa in ambito sociale è ritenuto significativo un campione corrispondente al 10% dell'universo della popolazione (Roccatò M, *L'inchiesta e il sondaggio nella ricerca psicosociale*, Il Mulino 2006). Quindi, utilizzando i dati relativi agli accessi attesi dei pazienti in carico ai MMG che hanno aderito all'indagine, 4 mesi è stato ritenuto un tempo di somministrazione adeguato al raggiungimento della quota di questionari necessaria per ottenere un campione significativo. Inoltre è stimato che un paziente diabetico almeno una volta ogni 4 mesi si reca dal proprio MMG per un controllo.

## Aree indagate

Le aree indagate dal questionario sono le seguenti:

1. Fidelizzazione al servizio (item 1, 2)
  - d1. Da quanto tempo è seguito dal suo medico per un problema di diabete?
  - d2. Ogni quanto tempo si rivolge al suo medico per ragioni legate al diabete?
2. Accessibilità (item 3, 4, 5)
  - d3. Le visite dal suo medico per problemi legati al diabete sono fissate su appuntamento?
  - d4. Ritiene adeguati alle sue esigenze gli orari che il suo medico ha dedicato al controllo dei pazienti diabetici?
  - d5. Di solito, quanto tempo trascorre nella sala d'attesa prima di entrare nell'ambulatorio del suo medico per problemi legati al diabete?
3. Rispetto della riservatezza (item 6)
  - d6. Di solito, quando si rivolge al suo medico, vede rispettata la sua riservatezza?
4. Prestazioni erogate e approfondimenti diagnostico terapeutici (item 7, 8, 9)
  - d7. Potrebbe indicare quali prestazioni riceve presso lo studio del suo medico per ragioni legate al diabete? (è possibile dare più di una risposta)
  - d8. Annualmente il suo medico la invia a un consulto medico specialistico?
  - d9. Se sì, quale tipo di consulto viene richiesto? (è possibile dare più di una risposta)
5. Valutazione generale sull'assistenza ricevuta (item 10, 11)
  - d10. Come considera complessivamente il servizio offerto dal suo medico riguardo al diabete?
  - d11. Ha dato questo giudizio facendo riferimento a: ... (è possibile dare più di una risposta)
6. Ricaduta sulla gestione della malattia (item 12)
  - d12. Da quando è seguito dal suo medico per il diabete lei ritiene: ... (è possibile dare più di una risposta)

## Campione

Il dato di partenza utilizzato per l'individuazione dell'*universo* di riferimento per l'indagine e la successiva costruzione del cam-

pione è stato chiedere ai MMG che hanno aderito al progetto "Assistenza integrata al diabete" la disponibilità ad aderire all'indagine, ottenendo i risultati illustrati nella Tabella I.

Dalla Tabella I emerge che:

- nel distretto Centro Nord i MMG che hanno aderito all'indagine sono stati 126, su un totale di 139 con 4075 pazienti diabetici in carico;
- nel distretto Ovest i MMG sono stati 49, su un totale di 51, con 1952 pazienti diabetici in carico;
- nel distretto Sud Est i MMG sono stati 75, su un totale di 75, quindi tutti hanno aderito, con 3088 pazienti diabetici in carico.

Quindi complessivamente in provincia di Ferrara 250 MMG su un totale di 265 hanno aderito all'indagine sulla soddisfazione dei pazienti diabetici da loro assistiti per un totale di 9115 pazienti diabetici in carico.

Per definire il campione della popolazione diabetica di riferimento attesa, ovvero stimare la significatività numerica dei questionari da raccogliere al fine di ottenere la rappresentatività del campione, si è considerata una numerosità che, non intervenendo altri fattori di disturbo, sarebbe stata pari, nel caso di una rilevazione della durata di 4 mesi, a un terzo degli utenti annuali, pazienti attesi circa 3088.

La casualità del campione<sup>3</sup> è garantita dal fatto che esso è costituito da tutti i pazienti diabetici che nel periodo tra marzo e luglio 2007 si sono recati almeno una volta presso l'ambulatorio del proprio MMG e hanno compilato il questionario.

## Dati di partecipazione/adesione all'indagine

Come in precedenza descritto, a ogni MMG che ha aderito all'indagine è stata consegnata un'urna sigillata da esporre nella sala d'attesa dell'ambulatorio nella quale i pazienti avrebbero depositato il questionario dopo averlo compilato. Al termine dell'indagine tali contenitori sono stati raccolti presso le segreterie dei Nuclei di Cure Primarie o presso gli Uffici Relazioni con il Pubblico territoriali (è rientrato il 71% delle urne consegnate).

Il secondo dato relativo al campione è costituito dalle percentuali di questionari compilati, ovvero della partecipazione dei pazienti diabetici (Tab. II).

**Tabella I.** Numero di medici che hanno aderito all'indagine sulla soddisfazione dei pazienti diabetici assistiti dai Medici di Medicina Generale nell'Azienda USL di Ferrara e relativo numero di pazienti diabetici da loro assistiti suddivisi per Distretto.

DISTRETTI AZIENDA USL FE	N. MEDICI DI MEDICINA GENERALE	N. PAZIENTI DIABETICI IN CARICO
Centro Nord	126/139	4075
Ovest	49/51	1952
Sud Est	75/75	3088
Totale	250/265	9115

<sup>3</sup> Tecnicamente questo campione si può definire *non probabilistico per quote*, dove la quota è costituita dalla patologia per la quale è stata riconosciuta un'esenzione, ovvero quella diabetica.

**Tabella II.** Numero di questionari compilati dai pazienti diabetici.

DISTRETTI AZIENDA USL FE	N. QUESTIONARI COMPILATI	QUESTIONARI COMPILATI/ACCESSI STIMATI (%)
Centro Nord	974	72%
Ovest	554	85%
Sud Est	682	66%
Totale	2210	73%

Il dato complessivo aziendale di restituzione dei questionari compilati rispetto agli accessi stimati è del 73%.

## Dati socio anagrafici del campione

### Compilazione (Fig. 1)

Il 67,2% dei pazienti diabetici del distretto Ovest ha compilato autonomamente il questionario, così come il 66,9% del Centro Nord e il 57,6% del Sud Est.

### Sesso (Fig. 2)

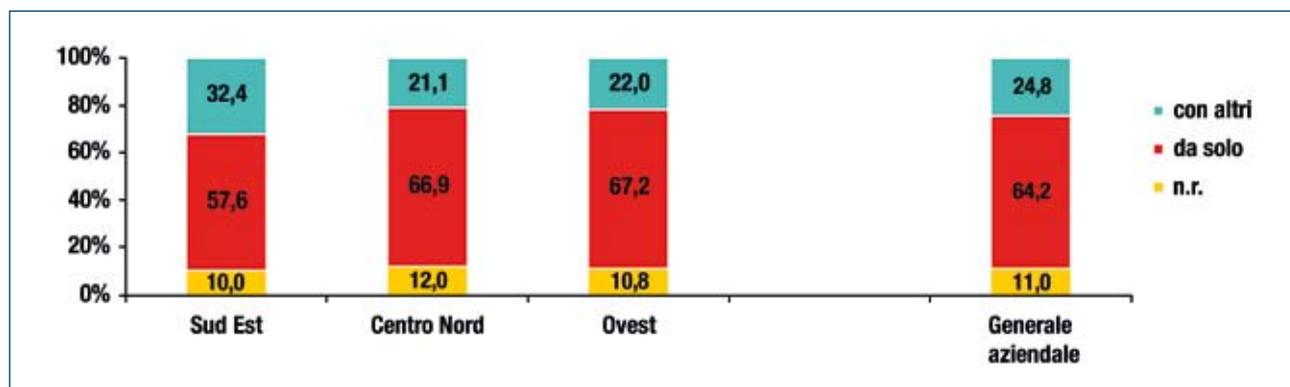
A livello aziendale la componente maschile del campione è del 48%, quella femminile del 45,7%. Il 6,3% non ha risposto.

La distribuzione dell'identità di genere del campione rispecchia quella dell'universo, dove i maschi costituiscono il 53% e le femmine il 47%.

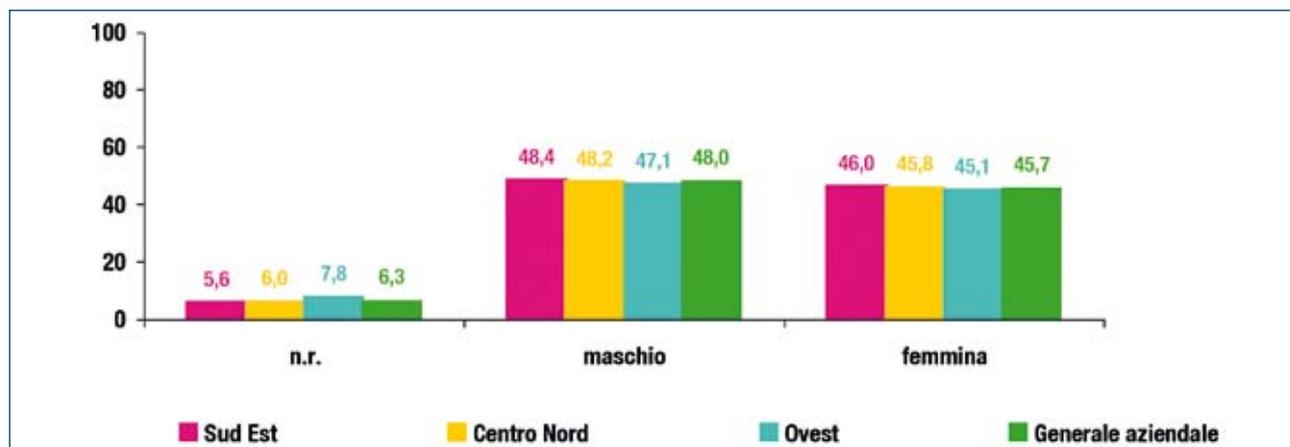
### Età (Fig. 3)

La percentuale maggiore di pazienti diabetici (61,5%) ha un'età media compresa tra 61 e 80 anni.

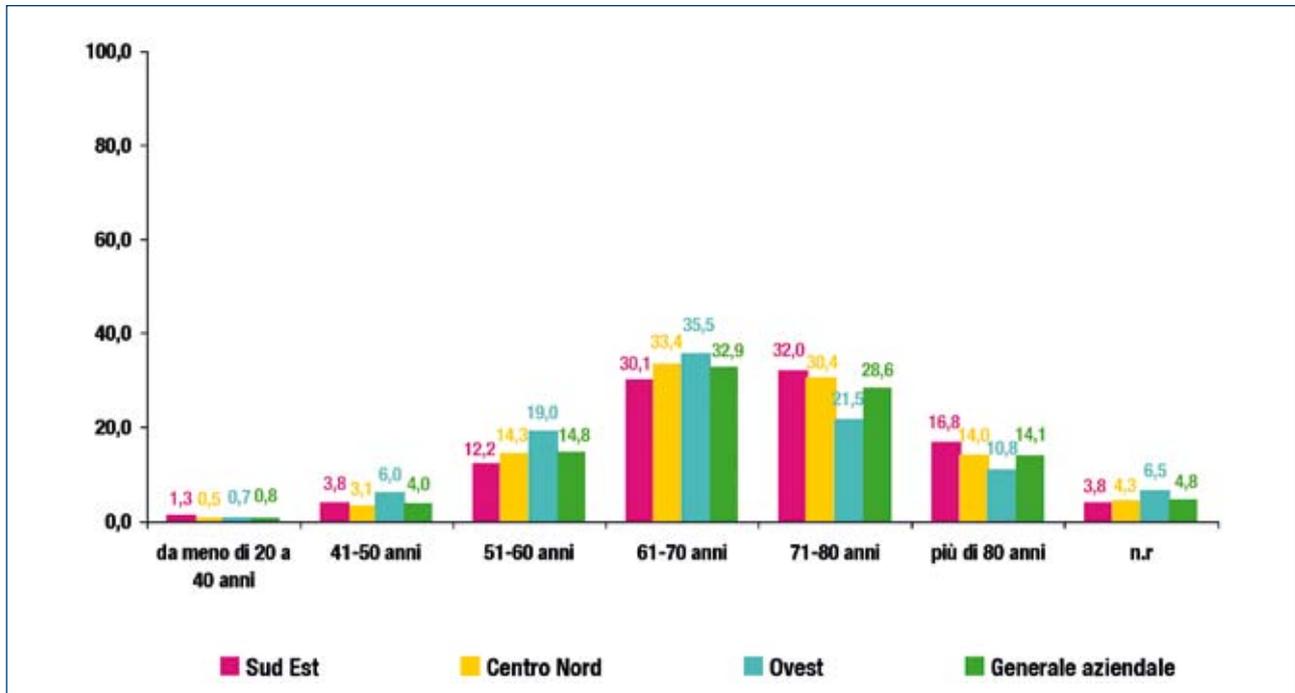
Nel distretto Ovest, rispetto agli altri distretti, c'è la maggior percentuale di pazienti con un'età compresa fra 51 e 60 anni e fra 61 e 70.

**Figura 1.**

Chi ha compilato il questionario: provenienza.

**Figura 2.**

Chi ha compilato il questionario: sesso.



**Figura 3.**  
Chi ha compilato il questionario: età.

**Residenza**

I pazienti di tutti i Comuni della provincia di Ferrara sono stati rappresentati nell'indagine.

**Analisi dei risultati**

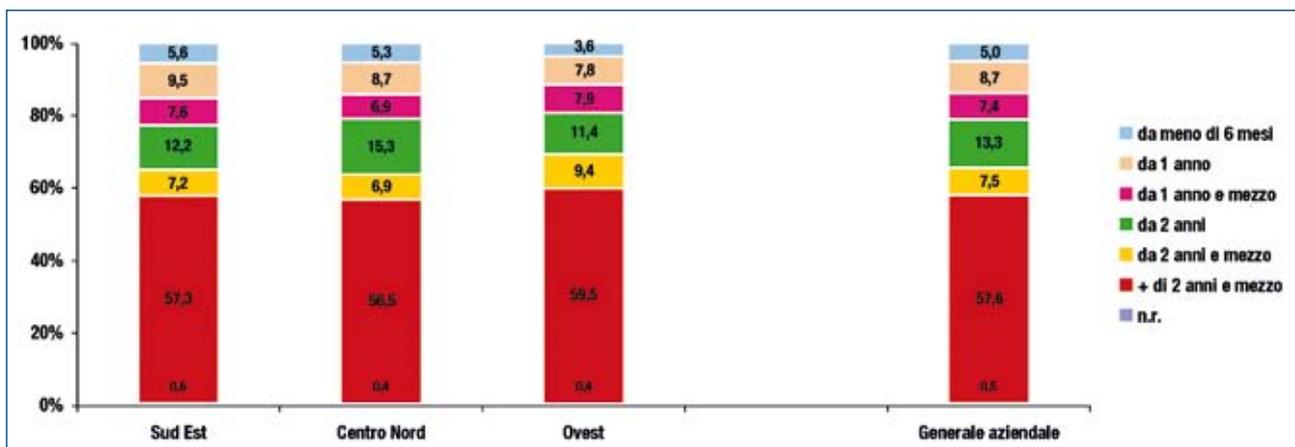
Di seguito vengono presentati i risultati relativi alla percezione della qualità del servizio di assistenza ai pazienti diabetici e si illustrano le distribuzioni di frequenza delle risposte ai singoli item del questionario che descrivono le varie aree indagate.

**Area 1: Fidelizzazione del servizio**

I pazienti hanno dichiarato in maggioranza (dato aziendale 57,6%) di essere seguiti dal proprio MMG per il problema del diabete da *più di 2 anni e mezzo*. Non si rilevano evidenti differenze nelle 3 aree (Fig. 4).

Il 78,2% del campione provinciale dichiara di rivolgersi al proprio MMG *ogni 2-4 mesi*.

Il 13,2% dei pazienti afferma di andare dal medico per un problema di diabete *ogni 5-7 mesi* e l'1,4% *1 volta all'anno* (Fig. 5).



**Figura 4.**  
Da quanto è seguito dal suo Medico per un problema di diabete?

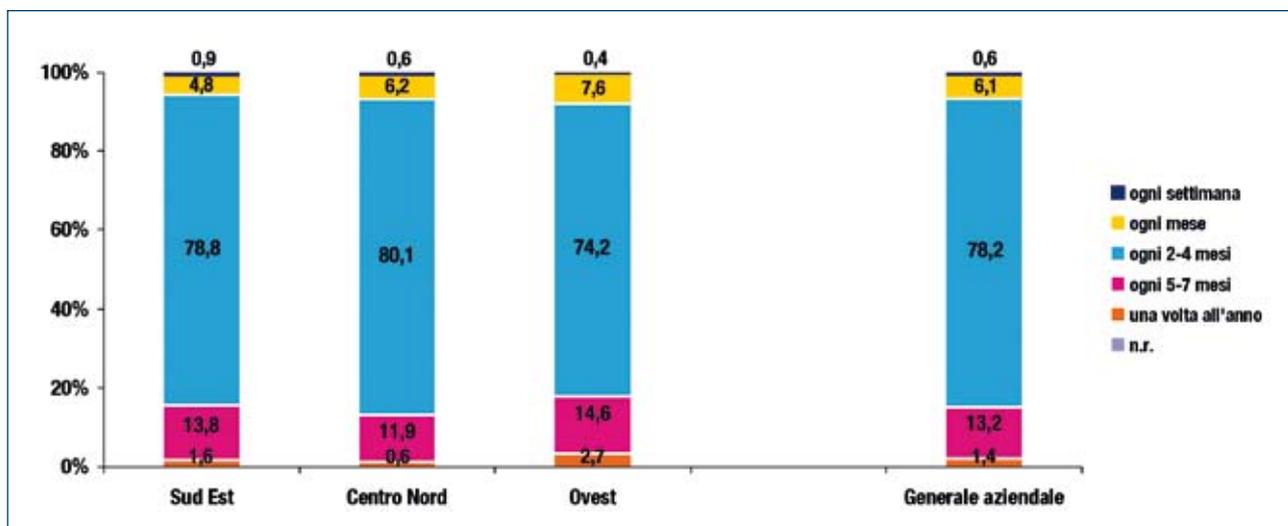


Figura 5.

Ogni quanto tempo si rivolge al suo Medico per un problema di diabete?

### Approfondimento statistico

Visti i risultati della domanda precedente, per verificare se esiste una correlazione fra la variabile età e la frequenza della visita presso l'ambulatorio del Medico sono state incrociate le risposte fornite alla domanda 2 "Ogni quanto tempo si reca dal suo MMG per un problema di diabete?" con la variabile "Età". I risultati sono presentati in Tabella III.

A livello generale, la frequenza maggiore di controllo (*ogni settimana*) si rileva nella fascia d'età over 71 anni (50%); un controllo *mensile* si rileva nel 30,6% dei pazienti tra i 71 e gli 80 anni d'età; il 35,9% di cittadini tra i 61 e i 70 anni afferma di recarsi dal MMG *ogni 2-4 mesi* e il 33,2% *ogni 5-7 mesi*. *Una volta all'anno* si reca dal MMG il 28,1% dei pazienti diabetici tra i 41-50 anni: complessivamente si può affermare che al diminuire dell'età diminuisce anche la frequenza del controllo dal medico per il diabete.

### Area 2: Accessibilità

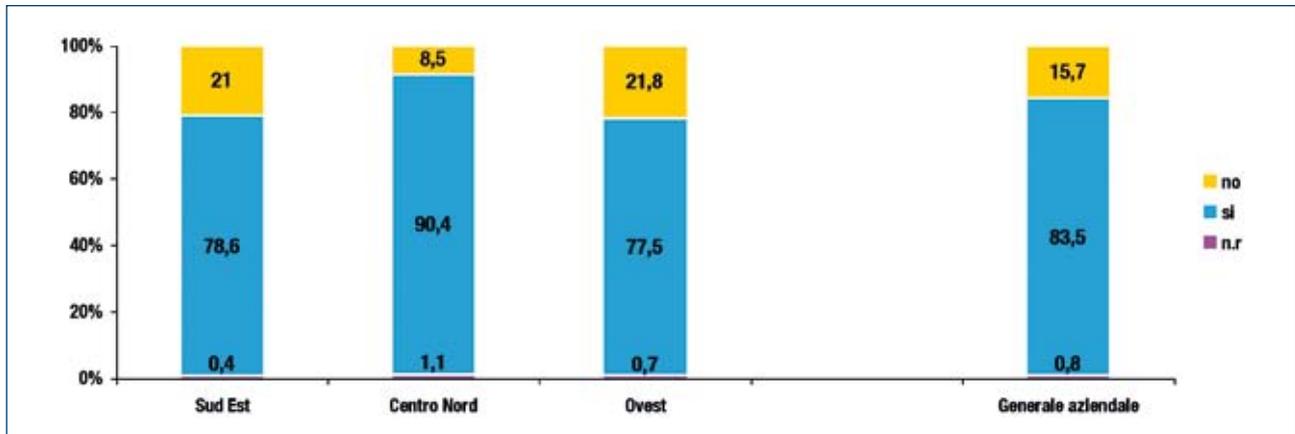
I pazienti del distretto Centro Nord dichiarano che le visite dal Medico di Medicina Generale per problemi di diabete sono fissate su appuntamento nel 90,3% dei casi con una frequenza maggiore che altrove: Sud Est 78,6% e Ovest 77,5% (Fig. 6). Gli orari dedicati ai controlli dei pazienti diabetici sono ritenuti complessivamente "abbastanza/molto" adeguati nel 96,7% dei casi (Fig. 7).

Tale valutazione corrisponde al 97,7% nel distretto Ovest, al 97,4% nel Centro Nord e al 95,3% nel Sud Est.

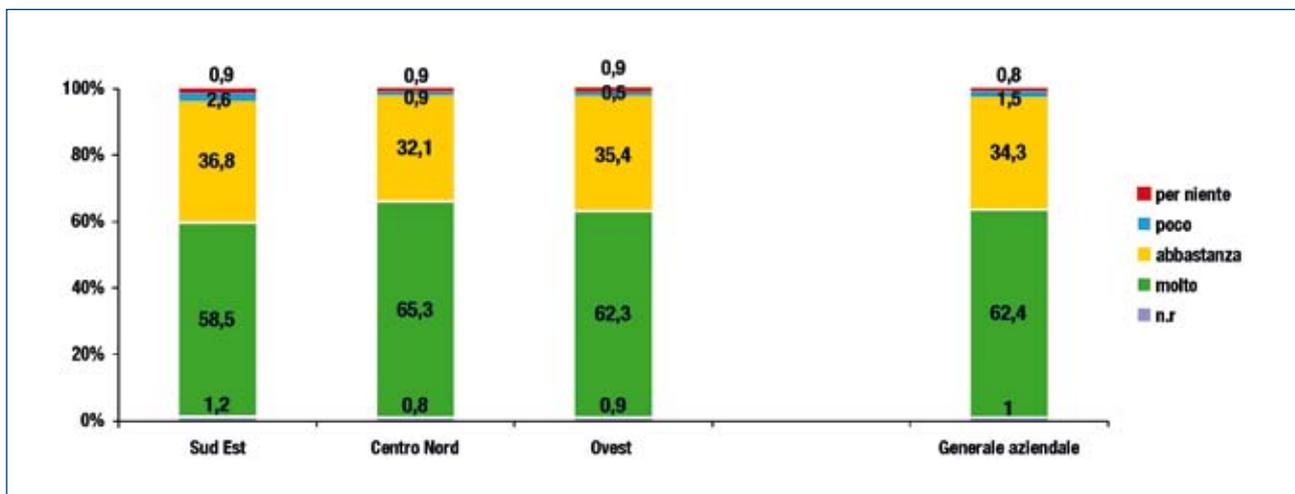
Nell'88% dei casi, a livello aziendale, i pazienti dichiarano di attendere da un massimo di "mezz'ora" a un minimo di "meno di 15 minuti". Tale valutazione corrisponde rispettivamente all'87,5%, nel distretto Ovest, al 92,7% nel Centro Nord e all'81,7% nel Sud Est, in quest'ultimo è maggiore la percentuale di chi aspetta mezz'ora, 47,2% (Fig. 8).

Tabella III. Dato generale aziendale.

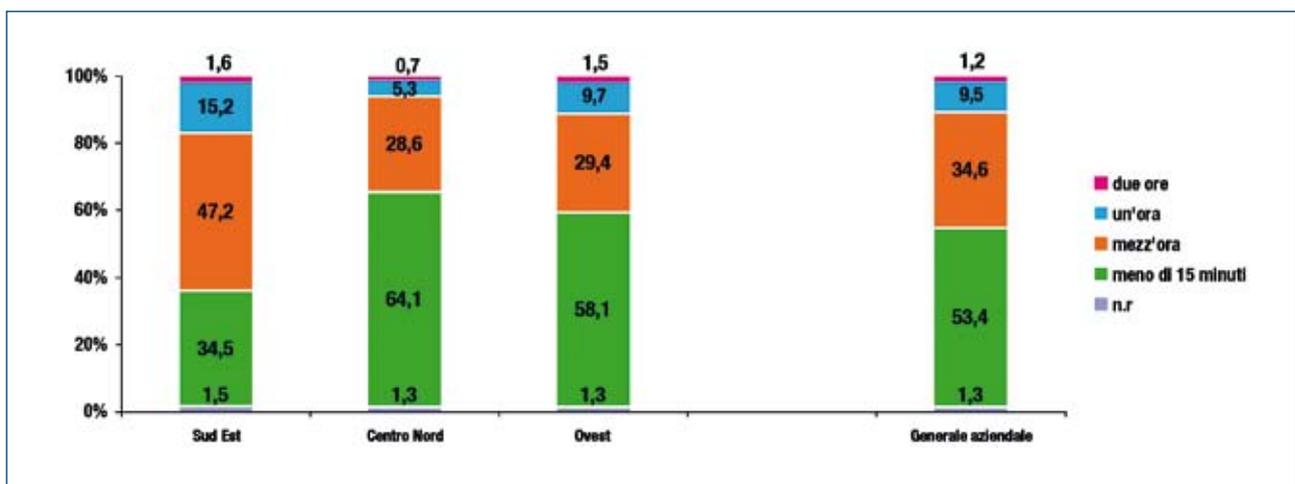
ETÀ TEMPO	MENO DI 20 ANNI		21-30 ANNI		31-40 ANNI		41-50 ANNI		51-60 ANNI		61-70 ANNI		71-80 ANNI		+ DI 80 ANNI		TOTALE	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Ogni settimana	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8,3	3	25	6	50	2	16,7	12	100
Ogni mese	0	0	0	0	1	0,8	8	6,6	29	24	27	22,3	37	30,6	19	15,7	121	100
Ogni 2-4 mesi	4	0,2	3	0,2	8	0,5	58	3,5	242	14,6	594	35,9	501	30,3	244	14,8	1654	100
Ogni 5-7 mesi	0	0	0	0	2	0,7	13	4,7	49	17,7	92	33,2	80	28,9	41	14,8	277	100
1 volta all'anno	0	0	0	0	0	0	9	28,1	6	18,6	7	21,9	6	18,8	4	12,5	32	100
<b>Totale</b>																	<b>2096</b>	



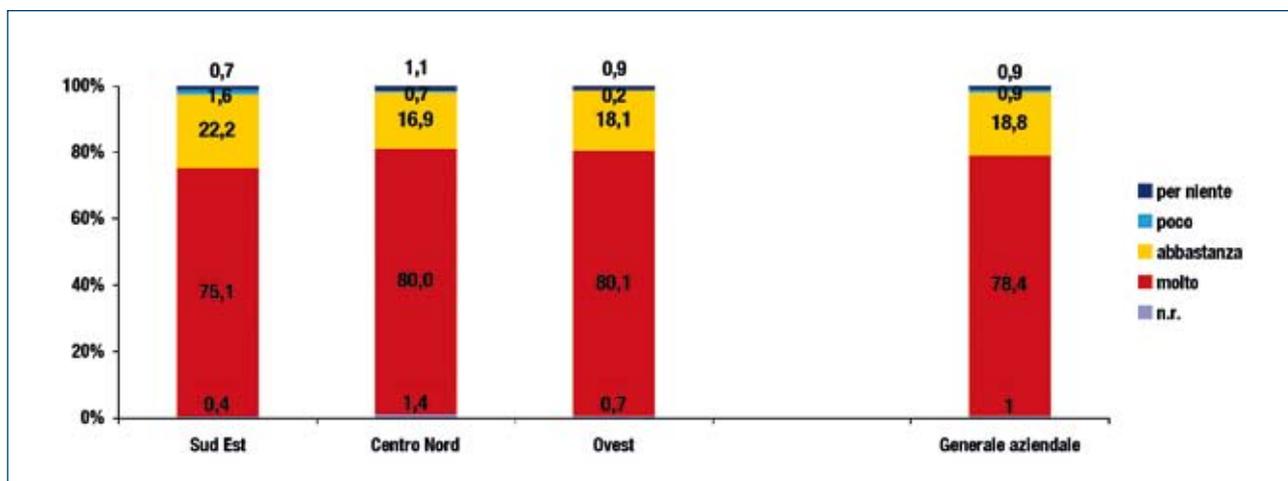
**Figura 6.**  
Le visite dal suo Medico per i problemi legati al diabete sono fissate su appuntamento?



**Figura 7.**  
Ritiene adeguati gli orari che il suo Medico ha dedicato al controllo dei pazienti diabetici?

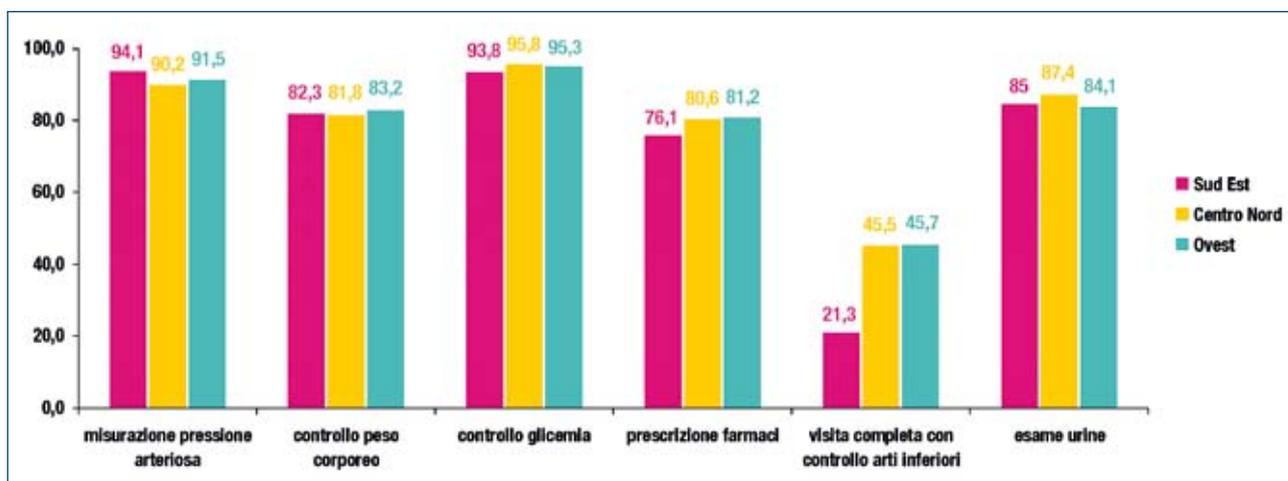


**Figura 8.**  
Di solito quanto tempo trascorre nella sala d'attesa prima di entrare nell'ambulatorio del suo MMG per problemi legati al diabete?



**Figura 9.**

Di solito quando si rivolge al suo MMG vede rispettata la sua riservatezza?



**Figura 10.**

Potrebbe indicare quali prestazioni riceve presso lo studio del suo Medico di Medicina Generale per ragioni legate al diabete? (consentita più di una risposta).

### Area 3: Rispetto della riservatezza

Il 78,4% del campione ritiene che la riservatezza sia "molto" rispettata (Fig. 9).

### Area 4: Prestazioni erogate e approfondimenti diagnostico-terapeutici

Poiché era consentita più di una risposta la somma delle frequenze per ogni item è superiore al 100%.

In riferimento alle prestazioni ricevute dal medico curante (Fig. 10), i pazienti hanno dichiarato che:

- viene controllata la glicemia dal 93,5% al 95,8% e viene misurata la pressione arteriosa dallo 90,2% al 94,1% dei casi;
- sono prescritti farmaci nel 76,1% dei casi nel Sud Est; nell'81,2% dell'Ovest e nell'80,6% del Centro Nord;

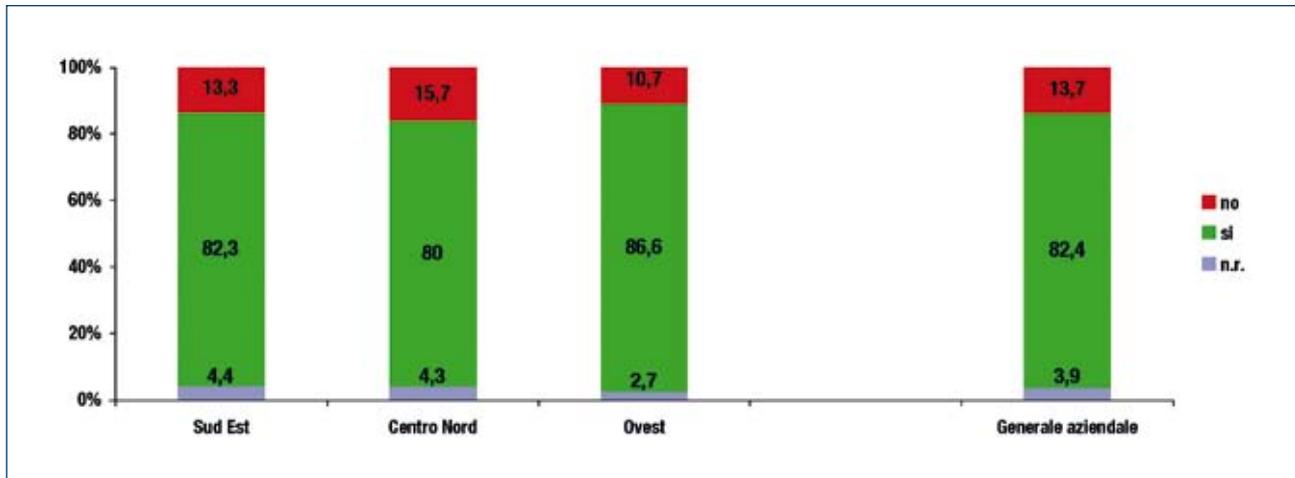
- sono controllati gli arti inferiori al Sud Est nel 21,3% dei casi; nel 45,5% del Centro Nord e nel 45,7% dell'Ovest. Coloro che dichiarano di essere inviati a un consulto medico specialistico almeno una volta all'anno sono (Figg. 11 e 12):

- l'80% nel distretto Centro Nord;
- l'86,6% nel distretto Ovest;
- l'82,3% nel distretto Sud Est.

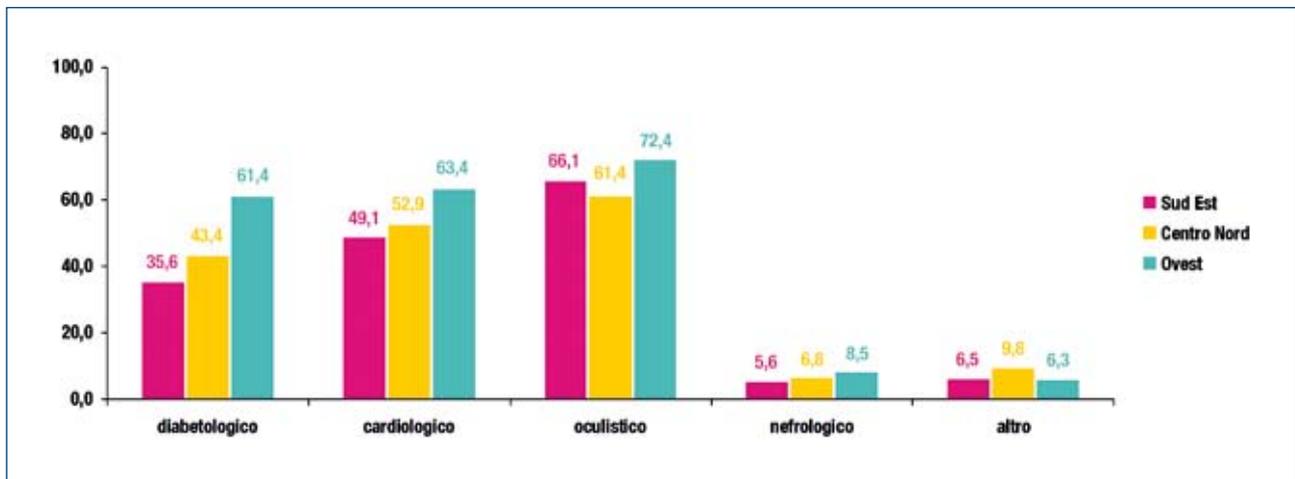
Poiché era consentita più di una risposta la somma delle frequenze per ogni item è superiore al 100%.

### Area 5: Valutazione generale sull'assistenza ricevuta

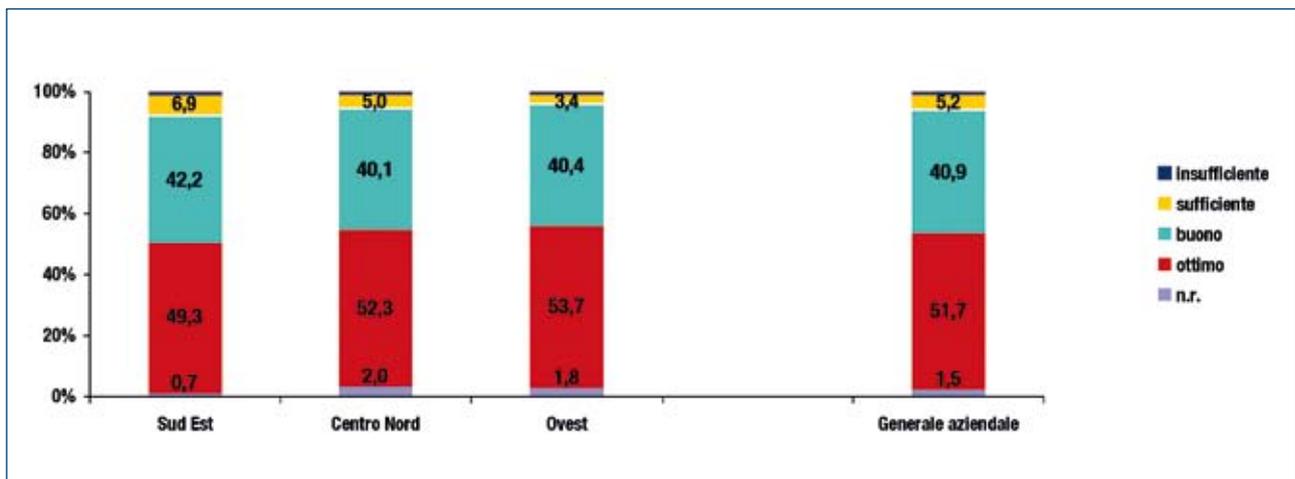
Il giudizio dei pazienti diabetici dell'AUSL relativo al servizio offerto dal Medico di Medicina Generale è "buono/ottimo" nel 92,6% dei casi (91,5% nel distretto Sud Est; 92,4% nel Centro Nord e 94,1% nell'Ovest). La valutazione "sufficiente" è indicata dal



**Figura 11.**  
 Annualmente il suo MMG la invia a un consulto medico specialistico?



**Figura 12.**  
 Se sì, quale tipo di consulto viene richiesto? (consentita più di una risposta).



**Figura 13.**  
 Come considera complessivamente il servizio offerto dal suo MMG riguardo al diabete?

6,9% dei pazienti diabetici del distretto Sud Est, dal 5% del Centro Nord e dal 3,4% dell'Ovest ("sufficiente" al livello generale è espressa nel 5,2% dei casi) (Fig. 13).

Poiché era consentita più di una risposta la somma delle frequenze per ogni item è superiore al 100%.

I pazienti hanno espresso la loro valutazione complessiva sul servizio offerto dal loro Medico tenendo conto principalmente della sua "disponibilità" e "competenza" (Fig. 14).

### Approfondimento statistico

Per individuare rispetto a quali fattori i pazienti abbiano espresso le proprie valutazioni, si è verificato quali siano gli aspetti dell'assistenza medica che hanno determinato il giudizio *positivo* o *negativo* e nelle Figure 15-17 si rappresentano i risultati. Nell'83% dei casi sia al Centro Nord che al Sud Est la valutazione negativa è stata espressa sulla "disponibilità", mentre nel 50% al Centro Nord sull'"organizzazione".

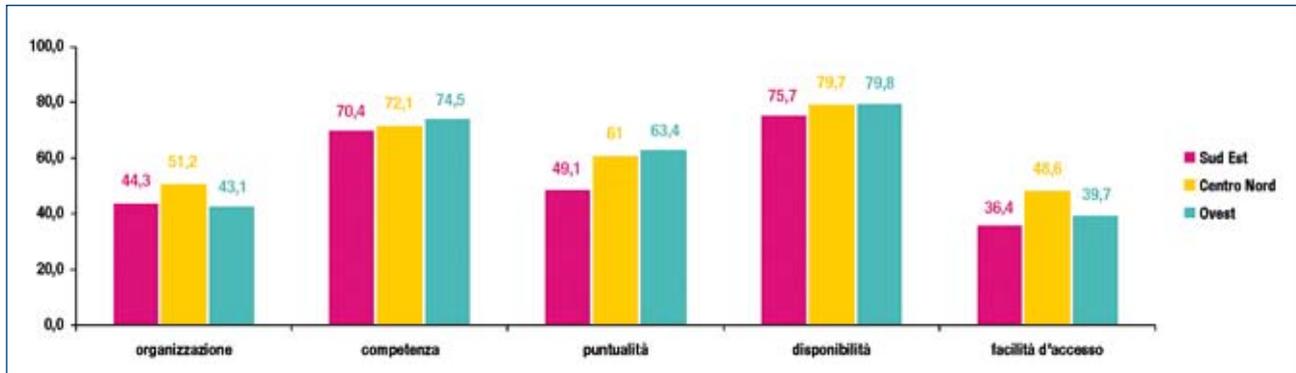


Figura 14.

Ha dato questa valutazione facendo riferimento a ... (consentita più di una risposta).

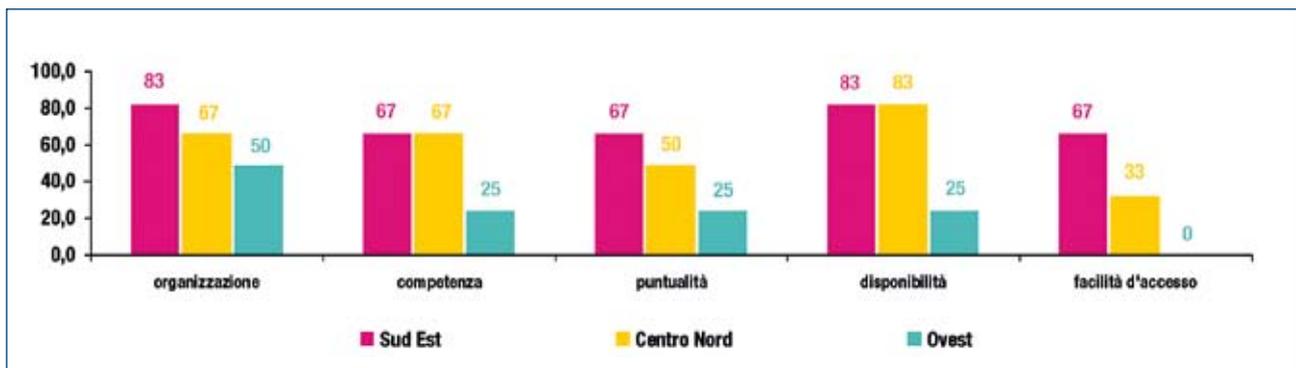


Figura 15.

Valutazione "insufficiente" determinata ...

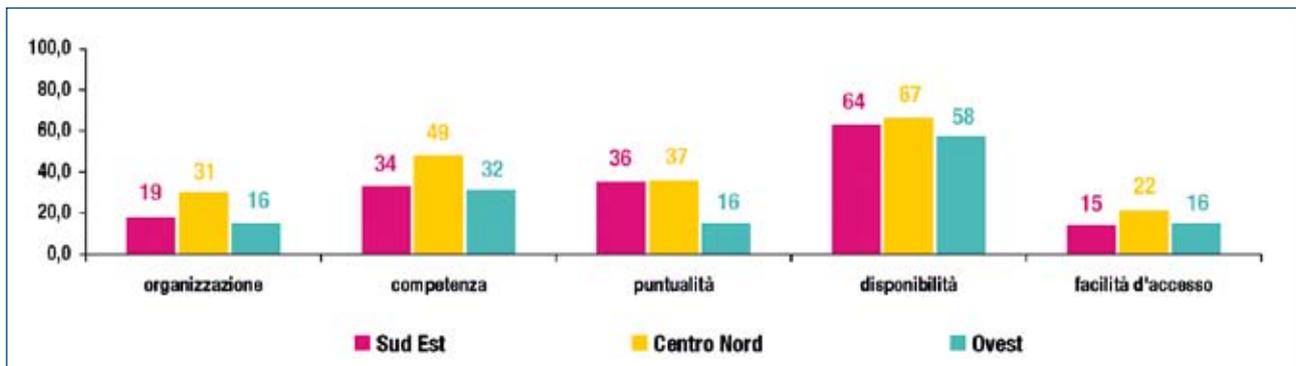
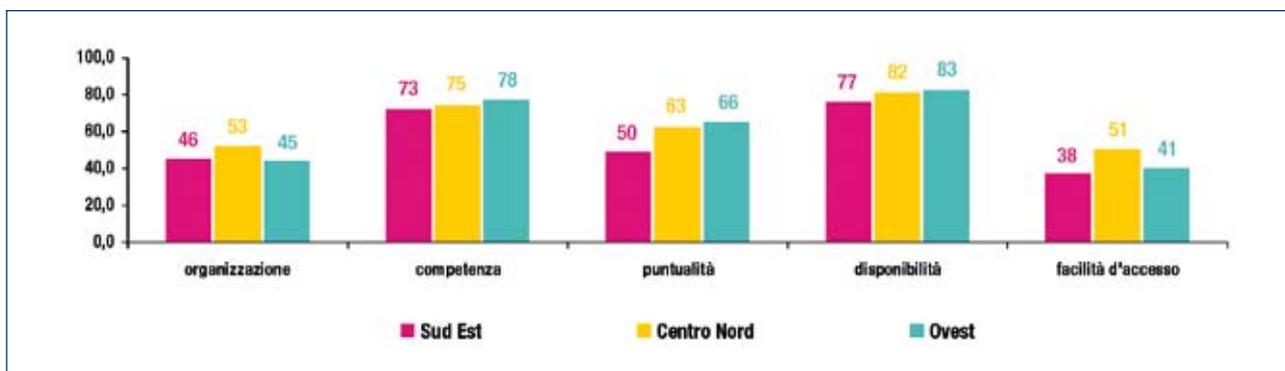


Figura 16.

Valutazione "sufficiente" determinata da ...



**Figura 17.**  
Valutazione "buono/ottimo" determinata da ...

Nel 67% dei casi al Centro Nord e nel 64% al Sud Est la valutazione di "sufficienza" è stata espressa sulla "disponibilità" e nel 58% dei casi all'Ovest.

La "disponibilità" (mediamente 80,6% dei casi) e la "competenza" (75,6% dei casi) spiegano le valutazioni positive.

#### Area 6: Ricaduta sulla gestione della malattia

Poiché era consentita più di una risposta, la somma delle frequenze per ogni item è superiore al 100%.

Rispetto alla ricaduta sulla gestione della malattia, i pazienti ritengono che essere assistiti dal proprio Medico di Medicina Generale:

- consenta di aver *controlli più costanti* (media AUSL 62,6%) e *più informazioni sulla malattia* (media AUSL 60,6%).

Il 14,9% dei pazienti in generale pensa che tutto *sia rimasto come prima* (Fig. 18).

#### Osservazioni/suggerimenti

La percentuale di pazienti che ha espresso una osservazione/suggerimento è stata bassa: nel distretto Centro Nord il 4,5%,

nel Sud Est il 4,4% e nell'Ovest il 5,6%; qualcuno ha espresso più valutazioni in una stessa risposta.

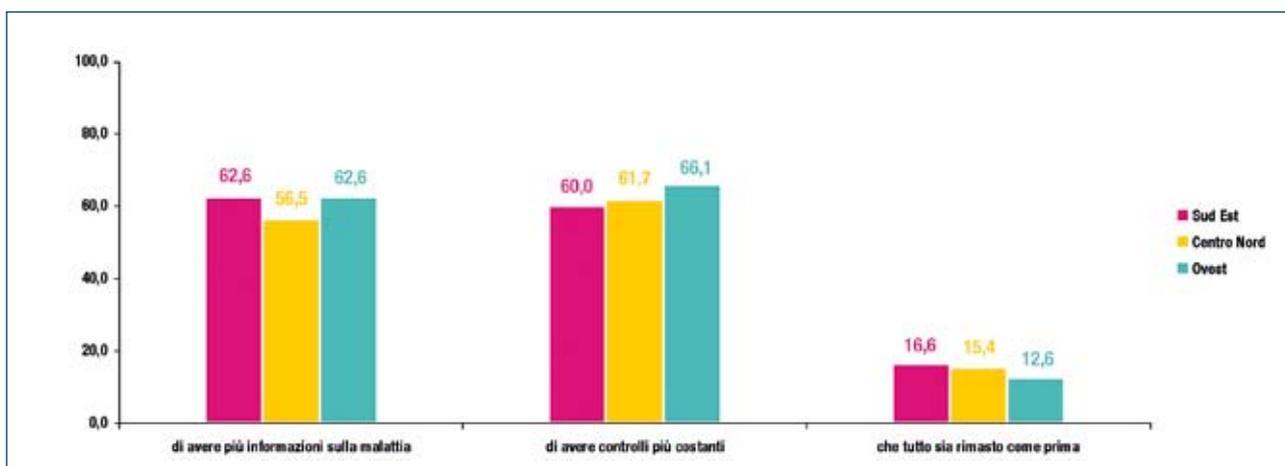
Al Centro Nord e all'Ovest è stato richiesto di realizzare un opuscolo informativo da mandare a casa a tutti i pazienti diabetici o un poster da affiggere nelle sale d'attesa degli ambulatori con l'elenco degli alimenti consentiti.

Inoltre è stato proposto di tenere un "diario" su cui annotare gli appuntamenti dallo specialista.

#### Osservazioni finali e prospettive di miglioramento

La percezione generale del gradimento del servizio offerto dai MMG è stata complessivamente molto positiva. Si è notata una discreta uniformità del modo di lavorare in tutti i distretti, a parte la minor disponibilità a visite su appuntamento nel SudEst e nell'Ovest.

L'aver organizzato degli ambulatori dedicati è sicuramente molto importante e di sicuro gradimento per il paziente che si sente più ascoltato e per il Medico che non ha l'assillo della sala d'attesa



**Figura 18.**  
Da quando è seguito dal suo Medico di Medicina Generale per il diabete lei ritiene ... (consentita più di una risposta).

piena. L'ascolto del paziente diabetico e la sua partecipazione attiva nella gestione della malattia sono riconosciuti come punti di forza per la riuscita di una strategia di assistenza efficace.

Da notare nella valutazione della qualità dell'assistenza che i giudizi ottimo e buono sono stati relativi alla competenza del MMG su come gestire la malattia Diabete (oltre il 70%) e la disponibilità che sempre il MMG dimostra nell'ascoltarli (nell'80%)

Altro dato positivo da sottolineare è come oltre il 60% degli intervistati ritiene di avere dal MMG nei confronti dello Specialista del CAD un maggiore numero di informazioni sulla malattia, sulla dieta, sull'attività fisica ecc., e di avere controlli più costanti.

Sono emerse anche alcune aree di criticità, sulle quali si imporranno le opportune azioni di miglioramento.

## Criticità

- Pazienti diabetici che accedono all'ambulatorio del MMG per un problema di diabete o solo 1 volta all'anno (1,4%) oppure ogni 5-7 mesi (13,2%)  
Si propone di sviluppare un "Percorso dell'educazione", così da poter raggiungere quelle fasce della popolazione diabetica

(come si è verificato di età inferiore a 60 anni) che tendono a non rispettare la periodicità stabilita dei controlli dal Medico.

- MMG che lavorano in modo non programmato (15,7%)  
Si conferma la validità dell'assistenza al paziente diabetico attraverso la programmazione degli ambulatori dedicati.
- Appuntamenti per visite di controllo  
Studio di fattibilità per l'attivazione di percorsi specialistici facilitati (oculista, cardiologo, nefrologo) dedicati ai soli pazienti diabetici in carico ai MMG così da consentire che al momento della prescrizione di un approfondimento specialistico il Medico possa già fissare l'appuntamento.
- Scarsa attenzione agli arti inferiori  
Sviluppo del percorso/ambulatorio per la sorveglianza del piede diabetico.  
Anche se si deve riconoscere che sono pazienti che oltre alle visite su appuntamento fissate periodicamente per il controllo del diabete ogni 3-4 o 6 mesi, ci sono spesso visite intermedie per altre patologie concomitanti o occasionali come rinite, gastroenteriti ecc., per cui esiste un monitoraggio continuo nel tempo di tutti i parametri, ma soprattutto di tutta la persona. Peculiarità propria della Medicina Generale.

## Questionario di soddisfazione pazienti diabetici (seguiti dai Medici di Medicina Generale)

Gentile Signora/e,

Le chiediamo cortesemente di esprimere la Sua opinione e ogni altro suggerimento che possa essere utile per migliorare la qualità delle prestazioni che riceve quando si rivolge al Suo Medico per problemi relativi al diabete.

Legga le domande e poi scelga la risposta che più si avvicina alla sua opinione, annerendo il quadratino corrispondente o, se indicato, più quadratini.

La informiamo che i dati da Lei forniti nel questionario verranno trattati osservando ogni cautela sulla riservatezza e Lei non potrà essere identificata/o in alcun modo.

Grazie per la collaborazione.

Il Responsabile AUSL Progetto "Diabete"

### 1. Da quanto tempo è seguita/o dal Suo Medico per un problema di diabete?

- da meno di 6 mesi
- da 1 anno circa
- da 1 anno e mezzo circa
- da 2 anni circa
- da 2 anni e mezzo circa
- da più di 2 anni e mezzo

### 2. Ogni quanto tempo si rivolge al Suo Medico per ragioni legate al diabete?

- ogni settimana
- ogni mese
- ogni 2-4 mesi
- ogni 5-7 mesi
- una volta l'anno

### 3. Le visite dal Suo Medico per i problemi legati al diabete sono fissate su appuntamento?

- sì
- no

### 4. Ritiene adeguati alle sue esigenze gli orari che il Suo Medico ha dedicato al controllo dei pazienti diabetici?

- per niente
- poco
- abbastanza
- molto

### 5. Di solito quanto tempo trascorre nella sala d'attesa prima di entrare nell'ambulatorio del Suo Medico per problemi legati al diabete?

- meno di 15 minuti
- mezz'ora
- un'ora
- due ore

### 6. Di solito, quando si rivolge al Suo Medico, vede rispettata la sua riservatezza?

- per niente
- poco
- abbastanza
- molto

**7. Potrebbe indicare quali prestazioni riceve presso lo studio del Suo Medico per ragioni legate al diabete? (è possibile dare più di una risposta)**

- misurazione pressione arteriosa
- controllo peso corporeo
- controllo glicemia
- prescrizione farmaci
- visita completa con controllo arti inferiori
- esame urine

**8. Annualmente il Suo Medico la invia a consulto Medico Specialistico?**

- sì
- no

**9. Se sì, quale tipo di consulto viene richiesto? (è possibile dare più di una risposta)**

- diabetologico
- cardiologico
- oculistico
- nefrologico
- altro (specificare)

**10. Come considera complessivamente il servizio offerto dal Suo Medico riguardo al diabete?**

- insufficiente
- sufficiente
- buono
- ottimo

**11. Ha dato questo giudizio facendo riferimento a: (è possibile dare più di una risposta)**

- organizzazione
- competenza
- puntualità
- disponibilità
- facilità di accesso

**12. Da quando è seguito dal Suo Medico per il diabete, Lei ritiene: (è possibile dare più di una risposta)**

- di avere più informazioni per gestire meglio la malattia
- avere controlli più costanti
- che tutto sia rimasto come prima

Suggerimenti per migliorare il servizio offerto dal Suo Medico riguardo al diabete:

---



---



---



---



---

## Dati statistici

- Ha compilato il questionario:

- da solo       con altri

- Sesso

- maschio       femmina

- Età

- meno di 20 anni  
 tra 21-30  
 tra 31-40  
 tra 41-50  
 tra 51-60  
 tra 61-70  
 tra 71-80  
 oltre 80

- Comune di residenza:

- Argenta  
 Berra  
 Bondeno  
 Cento  
 Codigoro  
 Comacchio  
 Copparo  
 Ferrara  
 Formignana  
 Goro  
 Iolanda di Savoia  
 Lagosanto  
 Masitorello  
 Massafiscaglia  
 Mesola  
 Migliarino  
 Migliaro  
 Mirabello  
 Ostellato  
 Poggiorenatico  
 Portomaggiore  
 Ro  
 Sant'Agostino  
 Tresigallo  
 Vigarano Mainarda  
 Voghiera  
 Altro Comune (specificare)

# Il “Documento di Indirizzo” del Progetto IGEA per l’appropriata gestione del paziente diabetico: un punto di riferimento importante per i Medici di Medicina Generale italiani

**Alessandro Battaglia  
Gerardo Medea\***

Area Farmaco, SIMG Verona;

\* Area Metabolica, SIMG Brescia

## PAROLE CHIAVE

Diabete • Governo clinico  
• Clinical governance  
• Percorsi assistenziali  
• Linee guida • Case manager  
• Care manager • Indicatori

## CORRISPONDENZA

ALESSANDRO BATTAGLIA  
a.battaglia@libero.it

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it

## Introduzione

Il “Documento di Indirizzo” è uno dei prodotti del Progetto IGEA (Integrazione Gestione e Assistenza per la malattia diabetica), condotto dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) <sup>1</sup> su mandato del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM). Il principio ispiratore del Gruppo di Progetto, responsabile della sua messa a punto, è che l’assistenza delle persone diabetiche si deve basare su un modello condiviso di gestione integrata.

Lo scopo del seguente articolo è di descrivere, in sintesi, gli obiettivi politici e professionali del documento e di valutare se i contenuti e la metodologia con la quale esso è stato realizzato lo rendono sufficientemente solido per un suo concreto (e sicuro) utilizzo.

## Descrizione dei contenuti politici e professionali del documento

Il documento contiene informazioni fondamentali sulle modalità organizzative essenziali per la gestione integrata del diabete tipo 2, utili agli amministratori regionali e locali e a tutti gli operatori, medici e non, coinvolti nell’assistenza alle persone con diabete, allo scopo di condividere i necessari passi da intraprendere per realizzare un efficiente sistema per la gestione integrata della patologia diabetica.

I documenti di riferimento e le normative esistenti per la sua realizzazione da parte del board scientifico del progetto sono stati:

1. le raccomandazioni nazionali per la gestione integrata del paziente diabetico AMD-SID-SIMG (Associazione Medici Diabetologi-Società Italiana di Diabetologi-Società Italiana di Medicina Generale) <sup>2</sup>, che descrivono le modalità di governo (e i relativi modelli organizzativi) del paziente diabetico tipo 2 onde favorire l’integrazione e l’interazione tra i centri diabetologici e i Medici di Medicina Generale (MMG);
2. il Piano Sanitario Nazionale 2003-05, che aveva individuato tra gli obiettivi strategici da perseguire nel triennio di riferimento: “la realizzazione di un processo di riordino che garantisca un elevato livello di integrazione tra i diversi servizi sanitari e sociali teso a fornire un coordinamento tra azioni di cura e riabilitazione unitamente al conseguente riequilibrio di risorse finanziarie ed organizzative a favore del territorio”;
3. il Piano Nazionale di Prevenzione 2005-07, allegato all’Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, che indicava tra le strategie operative la promozione di “programmi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria su problemi di particolare rilevanza sanitaria quali il rischio cardiovascolare, le complicanze del diabete, i tumori prevenibili da screening e le malattie infettive prevenibili da vaccinazione”. Nel caso del diabete, era prevista la realizzazione di progetti regionali, coordinati attraverso il Progetto IGEA finalizzati alla prevenzione delle complicanze diabetiche.

L’obiettivo generale del documento è di definire i requisiti essenziali per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell’adulto attraverso:

- la predisposizione di “pacchetti formativi” e di un piano di formazione rivolto ai MMG e al personale dei centri diabetologici;
- la progettazione di una campagna di informazione e comunicazione sulla gestione integrata del diabete e sulla prevenzione delle complicanze che prevede la partecipazione attiva dei diversi interlocutori (pazienti giovani, adulti, operatori della rete dei servizi, associazioni di pazienti) per arrivare alla produzione di materiale informativo condiviso;
- l'attivazione di 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.).

I contenuti essenziali del documento di indirizzo sono, invece:

- la descrizione delle modalità organizzative essenziali per la gestione integrata del diabete tipo 2 nell'adulto. L'enfasi è posta non solo sul ruolo e sui compiti del MMG e del diabetologo, ma anche sulle modalità di interazione, sul percorso di cura e sugli strumenti necessari per la sua attuazione.

Questi ultimi sono: le linee guida condivise, i percorsi diagnostici, il consenso informato e il coinvolgimento attivo del paziente, i supporti formativi, la formazione secondo un approccio multidisciplinare, il care e case manager, i sistemi informativi con i relativi indicatori. A tal proposito, particolare importanza è da attribuire alla proposta di un set “nazionale” di indicatori di riferimento a integrazione di quelli delle società scientifiche<sup>3</sup>, con l'obiettivo strategico di superare le diversità tra Regione e Regione (o di proporlo a quelle che ne sono prive) e di permettere la valutazione dei risultati su base nazionale, in una logica di congruenza ed omogeneità. È interessante il fatto che è discussa anche la letteratura (scarsa in realtà) sull'efficacia di tali modelli innovativi di assistenza<sup>4,5</sup>;

- la definizione delle raccomandazioni cliniche essenziali (Tab. I) per migliorare la qualità della cura del diabete tipo 2 nell'adulto e per prevenirne le complicanze attraverso una valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia, e un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Il metodo usato è analizzato in maniera dettagliata nella seconda parte di questo articolo.

**Tabella I.** Sintesi delle raccomandazioni cliniche per migliorare la qualità della cura del diabete tipo 2 nell'adulto del documento IGEA.

NEGLI ADULTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 È RACCOMANDATO:	GRADING		PARAMETRI DI MONITORAGGIO	FREQUENZA DI RILEVAZIONE
	FORZA	QUALITÀ COMPLESSIVA DELLE PROVE		
Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA <sub>1c</sub>	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di HbA <sub>1c</sub>  Misurazione della microalbuminuria	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo) Annuale
La riduzione della colesterolemia	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione di: • colesterolemia totale • colesterolo HDL • colesterolo LDL calcolato • trigliceridemia	Annuale
La riduzione della pressione arteriosa	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi
La valutazione del piede e l'educazione del paziente	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale
L'esame del fondo oculare	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni due anni (più frequentemente in presenza di retinopatia)
La modifica degli stili di vita, adottare una alimentazione corretta, fare un regolare esercizio fisico	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di: • circonferenza vita • peso	Semestrale

Nelle persone con diabete è consigliato, inoltre, un moderato apporto di alcool e la disassuefazione dal fumo.

## Valutazione metodologica del documento: il documento è stato realizzato con una metodologia appropriata? Può essere considerato un punto di riferimento solido per i MMG italiani?

Anche se per scelta degli autori il Documento non viene definito "Linea Guida per la Gestione Integrata del Diabete", la metodologia utilizzata per la sua sintesi rispecchia gli indirizzi universalmente accettati per la messa a punto di Linee Guida di elevata qualità.

### Gli obiettivi generali sono espliciti

Gli obiettivi del documento di indirizzo sono descritti in modo chiaro ed esplicito (p. 3); definire le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto (p. 14); definire le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete mellito tipo 2 nell'adulto e per prevenirne le complicanze (p. 16 e tab. 2); definire gli indicatori minimi per il monitoraggio del processo di cura (p. 16 e tab. 2).

### Il Gruppo di Progetto è una Commissione Interdisciplinare

Ha elaborato il Documento di indirizzo una Commissione Interdisciplinare in cui sono rappresentati membri di Istituzioni Pubbliche (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria [CeVEAS], Confederazione Associazioni Regionali di Distretto [CARD], CNE) medici specialisti e altri operatori sanitari (AMD, Associazione Nazionale Dietisti [ANDID], Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri [ANMCO], Federazione Associazioni Dirigenti Ospedalieri Internisti [FADOI], Operatori Sanitari di Diabetologia italiani [OSDI], Società Italiana Retina [SIR], SID, Società Italiana di Medicina Interna [SIMI]), rappresentanti dei pazienti (Associazione Italiana Diabetici [FAND]), MMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale [FIMMG], SIMG), esperti in management.

**Tabella II. Quesiti fondamentali riguardo il management del diabete di tipo 2 identificati dal board IGEA.**

1. Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari?
2. La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari?
3. La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari?
4. La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni?
5. La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia?
6. Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare?

La SIMG, in particolare, era rappresentata dal dott. Gerardo Medea e dal dott. Luigi Galvano, la FIMMG dal dott. Andrea Pizzini e dal dott. Bruno Dorian Sacchetti.

La multidisciplinarietà garantisce che il documento rappresenti la sintesi dei punti di vista dei principali attori a diverso titolo impegnati nel processo assistenziale: amministratori, metodologi, esperti in contenuto della Medicina di Primo Livello, esperti in contenuto della Medicina di Secondo Livello, operatori sanitari non medici, associazioni dei pazienti, esperti in management. Nella Commissione non compaiono esperti in economia sanitaria ma questa scelta è stata definita ex ante dal Gruppo di Progetto. Punti deboli sono probabilmente rappresentati dalla mancata esplicitazione dell'esistenza o meno di eventuali conflitti di interesse per i singoli autori. Inoltre non vengono esplicitate in modo diretto le opinioni e i punti di vista dei pazienti.

### Il consenso dentro il Gruppo è stato estratto attraverso procedure formali

Una importante prerogativa di una linea guida è che il documento espliciti in modo chiaro tutte le tappe che hanno portato alla sua costruzione, rendendo il percorso riproducibile al lettore alla stessa stregua di una ricerca clinica ben condotta. È altresì importante che la ricerca del consenso all'interno del Gruppo di Progetto venga effettuata attraverso metodiche formali, in modo da assicurare l'assoluta e democratica equivalenza dei contributi individuali dei professionisti coinvolti. Nella fattispecie: una volta ricevuto il mandato dall'Istituto Superiore di Sanità, il Gruppo di Progetto ha identificato attraverso una riunione plenaria tutti i quesiti rilevanti sotto il profilo sanitario a cui una successiva ricerca bibliografica avrebbe dovuto fornire risposta. Sono stati identificati sei quesiti fondamentali che riguardano il management del diabete di tipo 2 (Tab. II).

Per ciascuno di questi quesiti è stata individuata una serie di outcome considerati di importanza strategica, la cui definizione avrebbe indirizzato, nello step successivo, la strategia di ricerca bibliografica verso obiettivi precisi. La scelta degli end-point doveva essere fondata sia sul potenziale beneficio che sul potenziale rischio collegato agli interventi da applicare ai pazienti diabetici.

Per fare un esempio, sono stati scelti per il quesito 1 (Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari?) come outcome desiderati la riduzione delle complicanze microvascolari e delle complicanze macrovascolari; come outcome indesiderati l'ipoglicemia legata al trattamento. Un limite è rappresentato dal fatto che il documento in draft non è stato integrato prima della versione finale dalle osservazioni di un panel di esperti estranei al gruppo di progetto a garanzia di ulteriori elementi di obiettività.

### La selezione della letteratura di riferimento è stata guidata da obiettivi precisi

Come sopra specificato i quesiti più importanti pertinenti il management del diabete sono stati associati ad una prima serie di outcome liberamente individuati dagli autori. Si trattava poi di selezionare tra questi gli end-point "di particolare rilevanza" che avrebbero successivamente guidato la selezione della letteratura di riferimento.

Tutti gli outcome sono stati a tal fine predisposti in un sistema di votazione elettronica che ha consentito ai membri del Gruppo di attribuire telematicamente e individualmente a ciascuno di essi una votazione da 1 a 9 utilizzando una scala di Likert.

Gli outcome definiti "critici" da questa votazione, ossia caratterizzati dal punteggio più alto (da 7 a 9), sono stati così scelti come elementi di indirizzo della ricerca bibliografica.

### La ricerca bibliografica è stata orientata alla sistematicità

La sistematicità della ricerca bibliografica è un altro importante elemento di qualità di una linea guida perché rappresenta l'unica vera garanzia della sua obiettività. Gli autori hanno riposto particolare cura in questo processo cercando la letteratura di riferimento in numerosi database elettronici (*Cochrane Database of Systematic Reviews* [CSDR], *Cochrane Controlled Trials Register* [CCTR] e *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* [DARE] della *Cochrane Library*, *Medline* ed *Embase*) e utilizzando una serie di query descritte in modo molto dettagliato. Nella fattispecie l'esplorazione elettronica dei database è stata eseguita sia "per concetti" (= utilizzo dei termini MeSH) che "per vocaboli" (= utilizzo del free-text), assicurando in ogni caso un elevato livello di sensibilità attraverso un generoso uso dell'operatore booleano OR e un generoso utilizzo di ricerche per radici (simboli di troncamento). L'approccio seguito nella esplorazione dei numerosi database consultati è quindi simile a quello utilizzato in una revisione sistematica della letteratura, dove il livello di precisione (= rapporto tra articoli utili reperiti e articoli reperiti) non dovrebbe superare il cut off del 5%, a favore di una elevata sensibilità (= rapporto tra articoli utili reperiti e articoli potenzialmente reperibili).

Un'altra caratteristica della strategia, sempre a favore di un elevato livello di sensibilità, è l'assenza di un arco temporale di pubblicazione predefinito e l'assenza di limitazioni di linguaggio. Obbedivano ai criteri di inclusione tutte le revisioni sistematiche (qualitative o metanalitiche) di studi osservazionali o sperimentali (RCT) pertinenti gli obiettivi in oggetto e – in mancanza di esse – studi originali caratterizzati dai disegni specificati. Gli autori individuano la prossima data di revisione del documento (e quindi della prossima revisione sistematica della letteratura) (2010). Un punto di debolezza in questo approccio è costituito dal fatto che non sia specificato dal documento se l'inclusione dei record reperiti on line sia stata o no eseguita in doppio, al fine di escludere un bias di selezione.

La ricerca è stata inoltre eseguita solo attraverso motori elettronici (reperire referenze bibliografiche attraverso un lavoro di *handsearching* rende ogni ricerca cinque volte più efficace) e in tal senso alcuni lavori importanti potrebbero essere stati non recuperati. Non vengono inoltre menzionate dagli autori tecniche di ricerca rivolte a recuperare dati mai pubblicati (es. consultazione di fonti di letteratura grigia, *personal communication* con i singoli autori) a garanzia di basse probabilità di *publication bias*; non vengono tra l'altro menzionate tecniche rivolte ad indagare sulla eventuale presenza di *publication bias* (es. *funnel plot*).

### È stata valutata la qualità della letteratura

La valutazione della qualità della letteratura di riferimento è un altro importante gradino nella produzione di una linea guida. Nel documento di indirizzo la qualità metodologica è stata misurata utilizzando in primo luogo la tipologia del disegno dello studio (se si tratta di un RCT la qualità viene definita alta; se si tratta di uno studio osservazionale la qualità viene definita bassa).

Due ulteriori gradazioni di qualità (qualità moderata; qualità molto bassa) sono state effettuate attraverso altre caratteristiche complementari della letteratura selezionata (es. altri tipi di disegno, esistenza di difetti più o meno gravi di conduzione dello studio, trasferibilità dei risultati, presenza di eterogeneità rispetto alle conclusioni di altre ricerche, imprecisione dei risultati, probabilità di *publication bias*, presenza di associazioni forti tra causa ed effetto, presenza di un gradiente tra causa ed effetto, potenziale riduzione dell'effetto in presenza di fattori di confondimento plausibili).

Gli autori hanno riportato la validità metodologica degli studi reperiti dalla revisione in tavole sinottiche molto dettagliate, dove la letteratura non è solo elencata, ma anche riccamente commentata (vedi oltre).

### Ciascuna raccomandazione è classificata in base ad un sistema di grading

La forza con cui raccomandare o non raccomandare l'attuazione di un intervento deve tener conto, oltre che della qualità complessiva delle prove di efficacia anche del bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il rischio in termini di effetti avversi. Il documento identifica in tal senso due livelli di forza: a) raccomandazioni forti (fortemente positiva o fortemente negativa); b) raccomandazioni deboli (debolmente positiva o debolmente negativa). Il formato in cui vengono elencate le singole raccomandazioni è molto chiaro.

Per ciascun quesito (vedi sopra) è ampiamente documentata la letteratura di riferimento relativa a ciascun outcome prescelto (vedi sopra). Ciascuna raccomandazione è correlata a un proprio grado di Forza (raccomandazione forte, raccomandazione debole) e a un livello di qualità complessiva degli studi su cui è stata costruita (alta, moderata, bassa, molto bassa: vedi sopra). Utilizzando un criterio molto restrittivo la qualità complessiva delle pubblicazioni che hanno contribuito alla costruzione di ciascuna raccomandazione è stata definita dal livello di qualità degli studi di qualità più bassa.

### Indicatori

La Tabella II (p. 16 del documento) identifica alcuni "parametri di monitoraggio" per la gestione integrata degli adulti con diabete mellito tipo 2. Non viene descritto in modo esplicito un sistema di audit attraverso cui misurare la performance professionale degli operatori coinvolti e attraverso cui verificare il raggiungimento di obiettivi specifici.

Tuttavia il documento specifica in calce a ciascuna raccomandazione che i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti

con diabete mellito tipo 2 saranno oggetto di un documento specifico.

## Conclusioni e valutazioni finali sul documento IGEA

Il Documento di indirizzo rappresenta una guida agile, aggiornata, chiara, di semplice lettura, utile per la gestione del paziente diabete non solo ai MMG e ai centri diabetologici nella pratica clinica quotidiana e ai fini organizzativi, ma anche agli amministratori (regioni, ASL) ai fini programmatori.

Infatti, l'applicazione al diabete delle evidenze di letteratura e di tecniche assistenziali in grado di prevenirne le complicanze migliorando l'adesione dei pazienti al percorso diagnostico-terapeutico, gratificano gli operatori sanitari, migliorano i risultati clinici e probabilmente anche l'efficienza.

Gli Autori non hanno voluto definirlo "linea guida" ma a giudizio di chi scrive la qualità del metodo esplicitamente illustrato, la chiarezza espositiva, il notevole lavoro di sintesi della miglior letteratura rendono questo documento uno dei più importanti riferimenti per i MMG, in particolare, e, più in generale, per chi si

accinga ad affrontare in modo organico il complesso problema del management del diabete 2.

È oltretutto importante e gratificante per la categoria che anche MMG competenti abbiamo attivamente contribuito alla sua redazione.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Documento di indirizzo sulla gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto nel progetto IGEA. [www.epicentro.iss.it/igea/doc\\_indirizzo.asp](http://www.epicentro.iss.it/igea/doc_indirizzo.asp)
- <sup>2</sup> L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG. Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al disease management del diabete. *Il Diabete* 2001;13:81-99.
- <sup>3</sup> [www.simg.it/www.aemmedi.it/](http://www.simg.it/www.aemmedi.it/)
- <sup>4</sup> Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM, Jack L, et al. *The effectiveness of disease and case management for people with diabetes.* *Am J Prev Med* 2002;22(4 Suppl):15-38.
- <sup>5</sup> Knight K, Badamgarav E, Henning JM, Hasselblad V, Gano jr AD, Ofman JJ, et al. *A systematic review of diabetes disease management programs.* *Am J Manag Care* 2005;11:242-50.

## Terapia del diabete mellito tipo 2: ruolo della prevenzione delle complicazioni cardiovascolari e aspetti farmacoeconomici

**Lorenzo G. Mantovani,  
Simona de Portu**

CIRFF/Centro di Farmacoeconomia,  
Università di Napoli "Federico II"

### PAROLE CHIAVE

Diabete tipo 2 • Complicanze • Costi  
• Qualità di vita

### CORRISPONDENZA

SIMONA DE PORTU  
sdeportu@unina.it

Il diabete mellito è una malattia a elevata prevalenza in tutti i paesi ad alto sviluppo socio-economico. Si stima che in Italia oltre il 3% della popolazione soffra di diabete <sup>1</sup>, di cui il 90% di diabete di tipo 2.

Il diabete di tipo 2 è largamente considerato una malattia ad ampio impatto economico e sociale nei paesi industrializzati, alla quale ci si riferisce oramai come a una "crescente epidemia".

L'aumento della prevalenza è determinato essenzialmente da tre fattori: 1) l'aumento della durata media della vita dell'intera popolazione soprattutto nel mondo industrializzato; 2) l'aumento dei fattori di rischio come la sedentarietà e l'obesità; 3) migliori trattamenti per il diabete con conseguente riduzione dei tassi di mortalità soprattutto in pazienti con complicanze cardiovascolari <sup>2</sup>.

Lo sviluppo delle politiche sanitarie e la pianificazione dei servizi dipendono in larga misura dalla quantificazione e dalle previsioni degli effetti che questi cambiamenti hanno avuto e avranno sulla malattia diabetica e sulle disabilità ad essa correlate e come questo si tradurrà in una domanda di nuove risorse per la sanità.

Il diabete è una complessa e grave malattia degenerativa a causa delle numerose patologie associate all'iperglicemia cronica; tali complicanze possono coinvolgere il sistema cardiovascolare, neurologico, cerebrovascolare, oftalmico e urinario e ognuna di queste complicanze può compromettere gravemente la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente.

In particolare è stato dimostrato come le complicanze <sup>3</sup> del sistema cardiovascolare siano altamente correlate al diabete. I pazienti con questa malattia, infatti, hanno una probabilità di sviluppare malattie cardiache e ictus da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre proprio le malattie cardiache sono la causa del 75% delle morti attribuite al diabete mellito.

Alla diagnosi, il 21% dei pazienti con diabete di tipo 2 risulta soffrire di retinopatia <sup>4</sup>, malattia che rappresenta la causa principale di cecità tra gli adulti. Sembra infine che al diabete siano attribuiti il 40% dei nuovi casi di malattie renali all'ultimo stadio.

Il diabete di tipo 2 è associato a varie anomalie metaboliche che contribuiscono in maniera sinergica a causare le complicanze cardiovascolari. Tipicamente, l'insulinoresistenza e l'ipertensione fanno sì che il processo aterosclerotico inizi dai 5 ai 10 anni prima che il diabete si manifesti e venga così diagnosticato, causando in più del 50% dei pazienti problemi cardiovascolari al momento della diagnosi <sup>5</sup>.

La natura cronica del diabete mellito di tipo 2 e la severità delle complicanze ad esso correlate portano ad associare a tale malattia elevati costi di gestione a carico del Servizio Sanitario Nazionale <sup>6</sup> e della società nel suo complesso.

Soggetti adulti con diabete, a parità di età e sesso, hanno costi sanitari più elevati di soggetti senza diabete. Questo maggior impiego di risorse è da attribuirsi a un insieme di fattori che includono elevati costi associati alla terapia, un alto tasso di ospedalizzazione e una maggiore durata della degenza dovuta alle molte complicanze.

Il rischio di sviluppare patologie correlate al diabete cala in modo considerevole attraverso il monitoraggio e il controllo continuo dei parametri metabolici che alcuni studi <sup>7-9</sup>

hanno individuato essere indicatori di progressione del diabete, in particolare la glicemia, l'emoglobina glicata e la pressione arteriosa.

Infatti, una volta diagnosticata la malattia, lo scopo principale del trattamento ad essa associato consiste nell'aver un controllo tale di questi fattori da poter ridurre e ritardare l'insorgere e il progredire delle complicanze. Tra le complicanze, quelle cardiovascolari risultano essere i determinanti maggiori di costo rappresentando il 70% delle cause di morte tra i soggetti diabetici adulti<sup>10</sup>.

Morsanutto et al.<sup>6</sup> hanno confermato lo stretto legame esistente tra le complicanze e i costi di gestione ad esse associati, determinando un costo per paziente affetto da diabete di tipo 2 senza complicanze pari a 1.039,59 euro. Tale costo arriva a superare i 3.000 euro nel caso siano presenti due o più complicanze.

Lo studio europeo CODE-2 (*Cost of Diabetes in Europe-Type 2*)<sup>11</sup> ha determinato che ogni paziente con diabete di tipo 2 costa, in termini di costi sociali, circa 3.000 euro, ovvero più del doppio di un soggetto senza diabete, e che la gestione di tale malattia assorbe il 6,65% del budget italiano destinato alla sanità. Lo studio ha sottolineato, inoltre, la stretta relazione tra i costi e le complicanze da diabete in quanto un paziente assorbe risorse a seconda del numero di complicanze da 2 a 5 volte di più di un paziente senza complicanze.

Il costo associato alla cura delle complicanze è molto più alto dei costi di gestione legati al solo diabete. Gran parte dei costi diretti (60%) è, infatti, da attribuirsi ai costi di degenza ospedaliera, ospedalizzazioni causate principalmente dalle complicanze diabete correlate. Dei costi totali, ben il 39% è speso per la cura delle complicanze e solo il 29% è legato al trattamento del diabete. Lo studio CODE sottolinea inoltre come la qualità di vita associata allo stato di salute sia compromessa soprattutto nei pazienti con complicanze diabete-correlate.

L'impatto che le complicanze diabete-correlate hanno sulla qualità di vita del paziente è stato valutato anche dallo studio inglese UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetic Study*)<sup>12</sup>, che ha mostrato come l'utilità media per un paziente diabetico in assenza di complicanze sia pari a 0,78. Dove l'utilità rappresenta un coefficiente misurato su una scala tra 0 (peggiore stato di salute possibile o morte) e 1 (miglior stato di salute possibile). Lo studio UKPDS riporta inoltre che i pazienti con una storia pregressa di complicanze presentano un coefficiente di utilità inferiore; il decremento dell'utilità associato alle malattie cardiovascolari è pari a -0,055, -0,164 per l'ictus, -0,280 per l'amputazione e -0,074 per la cecità a un solo occhio.

Appare quindi evidente come a una malattia come il diabete sia legata anche una reale compromissione emotiva del paziente, principalmente dovuta alla gravità dei sintomi e alla presenza di complicanze.

Le complicanze d'organo rappresentano quindi un fattore chiave nel determinare i costi diretti e indiretti relativi alla gestione della malattia diabetica, influenzando la qualità di vita associata allo stato di salute del paziente affetto da tale malattia. Il controllo delle complicanze non solo porterà il miglioramento della qualità di vita del paziente e della sua sopravvivenza, ma porterà anche a una sostanziale riduzione dei costi con ovvi vantaggi per la società nel suo complesso.

L'elevato costo associato alla gestione degli eventi legati alle complicanze del diabete di tipo 2 indica come iniziative di prevenzione siano potenzialmente portatrici di risparmio in termini sia economici che di "buona salute". Gli interventi atti a ridurre i livelli di colesterolo e la pressione arteriosa, sintomi comuni nei pazienti diabetici, contribuiscono a ridurre e ritardare l'insorgere di complicazioni renali e cardiovascolari. Le strategie atte a prevenire l'insorgere del diabete stesso e a ritardare la progressione delle sue complicanze possono produrre sicuramente un risparmio sostanziale nella spesa sanitaria.

Conseguentemente aumenta la necessità di valutare le terapie utilizzabili per prevenire, ritardare o trattare le complicanze correlate al diabete di tipo 2 sia per quanto riguarda l'aspetto prettamente farmacologico/farmaceutico, sia per quel che riguarda il loro impatto economico e il loro rapporto costo/beneficio, costo/efficacia.

Uno dei fattori di rischio per le complicanze cardiovascolari associate al diabete è la dislipidemia che, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, è tipicamente caratterizzata da una lieve ipertrigliceremia, bassi livelli di HDL con presenza di particelle di LDL più piccole e dense di quelle riscontrate nella popolazione generale<sup>13</sup>.

Di conseguenza, una terapia aggressiva atta a ridurre il colesterolo LDL nei pazienti con diabete di tipo 2 diviene necessariamente una priorità in sanità; tale intervento potrà infatti portare a conseguenti benefici per la salute del paziente in quanto capace di ridurre il rischio cardiovascolare.

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi rappresentano gli agenti terapeutici più efficaci attualmente disponibili per ridurre il colesterolo LDL, costituendo i farmaci di riferimento nel trattamento delle ipercolesterolemie sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Trial clinici randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo di statine riduce in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici, mostrando in modo convincente che sono in grado di ridurre fino a un terzo la mortalità per malattie coronariche e di almeno un quarto quella per tutte le cause<sup>14</sup>. In particolare, lo studio 4S ha mostrato come la simvastatina riduce il tasso di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari del 40% nei pazienti diabetici, riducendo del 55% anche i giorni di degenza<sup>15</sup>.

Le statine, oltre a presentare un buon profilo di efficacia clinica, risultano essere costo-efficaci nel trattamento delle iperlipidemie al fine di prevenire le complicanze cardiovascolari.

Tuttavia, nonostante tali farmaci riducano in modo significativo il colesterolo LDL, per svariati motivi la monoterapia spesso con tali farmaci non produce i risultati desiderati. Non è in grado infatti di ridurre il colesterolo a livelli raccomandati, mantenendo così in molti pazienti un rischio cardiovascolare elevato<sup>16 17</sup>.

Poiché l'aumento delle dosi di statine può in alcuni pazienti associarsi a un aumento dell'incidenza di eventi avversi, è stata studiata la combinazione con altri agenti in grado di modificare il metabolismo dei lipidi con meccanismo di azione differente, ma complementare a quello delle statine. Una tale associazione ha portato a vantaggi significativi in termini di riduzione di colesterolo rispetto all'aumento di dosaggio o alla monoterapia con statine<sup>18</sup>.

L'ezetimibe, con un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine, è il primo di una classe di farmaci in grado di bloccare l'assorbimento a livello intestinale del colesterolo biliare e introdotto con la dieta, senza interferire con il riassorbimento dei trigliceridi e delle vitamine lipo-solubili<sup>19</sup>. L'ezetimibe, in associazione con simvastatina, ha ridotto in modo significativo il colesterolo LDL nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 agendo sui livelli di colesterolo con due diversi meccanismi di azione, riduzione dell'assorbimento intestinale e inibizione della sintesi a livello epatico. Tale combinazione è risultata generalmente ben tollerata, presentando un buon profilo di sicurezza<sup>16</sup>.

Ne consegue che, come dimostrato anche dallo studio UKPDS<sup>20,21</sup>, gli elevati costi generati nel breve periodo da regimi terapeutici intensificati vengono bilanciati a lungo termine dal sostanziale risparmio nella gestione della malattia grazie alla prevenzione delle complicanze croniche e alla riduzione in particolare degli eventi cardiovascolari.

La prevenzione delle complicanze d'organo correlate al diabete di tipo 2 è perciò vincolata all'intervento incisivo nella correzione di tutti i fattori di rischio vascolare che sono simultaneamente presenti nella malattia diabetica. La correzione aggressiva e precoce di ciascun fattore di rischio produrrà evidenti benefici per il paziente, per il servizio sanitario e la società nel suo complesso. Capire e comprendere a pieno il peso sociale ed economico generato dalla gestione di una malattia e delle complicanze ad essa associate è necessario in ambito sanitario in termini di gestione della salute pubblica. Si deve tenere conto, infatti, dello stretto e imprescindibile rapporto che si viene a creare tra la necessità di allocare correttamente le risorse per definizione limitate, il miglioramento della pratica clinica e la diffusione di cure appropriate ed efficaci, seppure costose.

## Bibliografia

- Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete non-insulino dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. Il diabete in Italia*. Milano: Editrice Kurtis 1996.
- Bruno G, Rivetti M. *Epidemiologia del diabete mellito*. In: Manai M, a cura di. *Aspetti attuali del diabete mellito 2002*. Quartu Sant'Elena: Graf and Graf 2002.
- O'Brien JA, Patrick AR, Caro J. *Estimates of direct medical costs for microvascular and macrovascular complications resulting from type 2 diabetes mellitus in the United States in 2000*. Clin Ther 2003;25:1017-38.
- American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org>
- Steinmetz A. *Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the case for early intervention*. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:286-93.
- Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Perelli Cippo P, et al. *Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes. Results of a database analysis*. J Diabetes Complications 2006;20:163-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes*. Lancet 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36)*. Br Med J 2000;321:412-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes (UKPDS 56)*. Clinical Science 2001;101:671-9.
- Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, Crain AL, Whitebird RR, Hanson AM et al. *Predictors of health care costs in adults with diabetes*. Diabetes Care 2005;28:59-64.
- Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. *Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2*. Pharmacoeconomics-Italian Research Articles 2002;2:1-21.
- Clarke P, Gray A, Holman R. *Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)*. Med Decis Making 2002;22:340-9.
- Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, et al. *Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients*. Diabetes Care 1993;16:469-75.
- Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. *Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches*. Exp Clin Cardiol 2007;12:17-28.
- Herman WH, Alexander CM, Cook JR, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. *Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study*. Diabetes Care 1999;22:1771-8.
- Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, et al. *Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Obes Metabol 2007;9:575-84.
- Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, et al. *Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome*. Curr Med Res Opin 2004;20:1437-45.
- Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, Perevozskaya I, Plotkin D, Mitchell Y, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients*. Diabetes Obes Metabol 2005;7:88-97.
- Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, et al. *Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663*. Br J Pharmacol 2000;129:1748-54.
- UKPDS Group. *Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40*. UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J 1998;317:720-6.
- UKPDS Group. *Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside a randomised controlled trial. UKPDS 41*. UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J 2000;320:1373-8.

## Il controllo glicemico ottimale: una sfida per il diabetologo

### Introduzione

#### Adolfo Arcangeli

Direttore, U.O.C. Diabetologia, ASL 4 di Prato

adolfo.arcangeli@gmail.com

Nell'ambito del Congresso CSR-Fondazione AMD, tenutosi a Cernobbio nello scorso ottobre, particolare interesse è stato suscitato dalla Tavola Rotonda sul tema "Il controllo glicemico ottimale: una sfida per il diabetologo", che ha visto come relatori il dottor Carlo B. Giorda ed il dottor G. Derosa.

In primo luogo sono stati presi in considerazione i risultati dello studio ACCORD, che ha evidenziato come, a fronte di uno stretto controllo glicemico, effettuato con tutti i presidi farmacologici a disposizione, si sono ottenuti risultati solo parzialmente soddisfacenti in termini di prevenzione delle complicanze macrovascolari, a fronte di un incremento di mortalità per tutte le cause. Questo dato ci deve far riflettere non tanto sull'obiettivo terapeutico, quanto sulle modalità con cui raggiungerlo, facendo particolare attenzione alle ipoglicemie, che così frequentemente si sono manifestate in tale studio. È necessario definire meglio il concetto di "intensità terapeutica", che non deve significare un intervento spesso tardivo e aggressivo, ma piuttosto un intervento quanto più precoce possibile con terapie che riducano al minimo i rischi per il paziente e che abbiano dimostrato efficacia nella prevenzione macrovascolare. È stata ribadita l'importanza del controllo glicemico postprandiale, troppo spesso trascurato per privilegiare il solo indicatore della glicemia a digiuno, mentre sappiamo che, a parità di valori di emoglobina glicata, si possono avere differenti profili glicemici giornalieri, che influiscono direttamente sugli esiti clinici.

È stato ampiamente sottolineato, basandosi su evidenze cliniche e sperimentali, come esistono attualmente strumenti farmacologici per il buon controllo della glicemia post-prandiale. Fra questi l'acarbiosio ha evidenze scientifiche inoppugnabili non solo sul controllo glicemico a breve termine, ma anche sulla prevenzione del danno macrovascolare, con bassa incidenza di episodi ipoglicemici e sufficiente tollerabilità, soprattutto se la terapia viene iniziata precocemente, quando bassi dosaggi del farmaco garantiscono una efficacia clinica.

In conclusione viene sottolineata la necessità di un'attenta valutazione della glicemia post-prandiale in ambito di prevenzione del danno micro- e macrovascolare, raccomandando l'uso precoce di farmaci di provata efficacia, quale l'acarbiosio, da solo od in associazione ad altre terapie.

Adolfo Arcangeli

Carlo B. Giorda

Giuseppe Derosa

## La glicemia postprandiale dopo la bufera dello studio ACCORD

Carlo B. Giorda

Servizio Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5, Regione Piemonte; Centro Studi e Ricerche dell'Associazione Medici Diabetologi

giordaca@tin.it

Il 2008 rimarrà un anno memorabile nella storia della prevenzione cardiovascolare in diabetologia. Nel giro di pochi mesi si è passati da una crisi di certezze sulla reale efficacia del controllo glicemico nella prevenzione cardiovascolare (studi ACCORD, ADVANCE)<sup>1,2</sup> a un messaggio rivoluzionario, quello che deriva dall'osservazione oltre ventennale dell'UKPDS<sup>3</sup>, il quale ha definito con chiarezza come debba essere attuato il controllo glicemico per essere efficace.

Nel corso degli anni erano stati effettuati vari trial per verificare se la riduzione dell'emoglobina glicata fosse in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.

Tutti questi trial, dall'UKPDS al PROACTIVE<sup>4</sup>, hanno sempre mostrato un trend favorevole alla terapia più intensiva dell'iperglicemia, tuttavia con una significatività statistica al limite, mai davvero conclusiva.

Lo studio ACCORD, presentato nel giugno di quest'anno al Congresso dell'*American Diabetes Association* e pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (NEJM), è un grande trial accademico, finanziato con fondi pubblici, disegnato per verificare l'efficacia di un controllo stretto della glicemia nella riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. Promosso dai *National Institutes of Health*, ha arruolato oltre 10.000 pazienti, randomizzati a una terapia più o meno aggressiva dell'iperglicemia e seguiti in media per circa 6 anni.

ACCORD è stato interrotto anticipatamente, a causa di un incremento significativo, nel braccio in prevenzione secondaria e in terapia intensiva, della mortalità totale, dovuto a un aumento dei decessi per cause cardiovascolari. Esattamente il risultato contrario di quel che ci si attendeva. Le sottoanalisi non hanno chiarito la causa di questo eccesso di mortalità: nessuna correlazione con i farmaci utilizzati, né con le ipoglicemie registrate. Si trattava comunque di un campione molto particolare, composto da soggetti anziani con lunga storia di diabete e malattia cardiovascolare (CV).

Lo studio ADVANCE, pubblicato anch'esso a giugno sul NEJM, ha in parte confermato il risultato deludente di ACCORD sulla prevenzione cardiovascolare: 5500 pazienti trattati intensivamente con gliclazide in associazione ad altri farmaci, in modo tale da ridurre l'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) a valori intorno a 6,5%, non hanno evidenziato riduzione degli eventi CV a 5 anni, anche se tendenzialmente la mortalità cardiovascolare è risultata ridotta rispetto al braccio dei trattati in modo convenzionale. Per contro, considerevole è stata la riduzione delle complicanze microangiopatiche. In particolare, è stato rilevato un dimezzamento dei casi di nefropatia.

Il controllo glicemico stretto in soggetti diabetici con emoglobina glicata mediocre non ha quindi effetti sul rischio di complicanze cardiovascolari?

In realtà, gli studi epidemiologici mostrano che l'effetto dell'emoglobina glicata sul rischio cardiovascolare, seppur presente, è di entità relativamente modesta: per l'infarto del miocardio, ad esempio, è stato stimato un aumento del rischio pari al 13% per ogni incremento dell'1% dell'emoglobina glicata<sup>5</sup>. Soprattutto nel diabete di tipo 2, la compresenza di fattori di rischio come l'ipertensione, la dislipidemia e l'obesità viscerale, ha un ruolo indipendente e determinante nello sviluppo di aterosclerosi.

Ricapitolando, l'insieme delle evidenze a nostra disposizione indica che la riduzione dell'emoglobina glicata, anche al di sotto del 7%, si associa a una rilevante riduzione delle complicanze microvascolari e a una tendenziale, seppur quantitativamente modesta, riduzione del rischio cardiovascolare.

Il confronto tra ACCORD e ADVANCE può fornire utili informazioni per comprendere i meccanismi potenzialmente responsabili di questo inatteso incremento di mortalità determinato dalla terapia intensiva nello studio ACCORD. Il protocollo di ACCORD, infatti, prevedeva una terapia assai più aggressiva, con un ampio uso dell'insulina (prescritta in oltre i tre quarti dei pazienti a trattamento intensivo).

Questo approccio terapeutico comportava un incremento assai più marcato di peso e un'incidenza molto maggiore di ipoglicemia rispetto allo studio ADVANCE<sup>1,4</sup>.

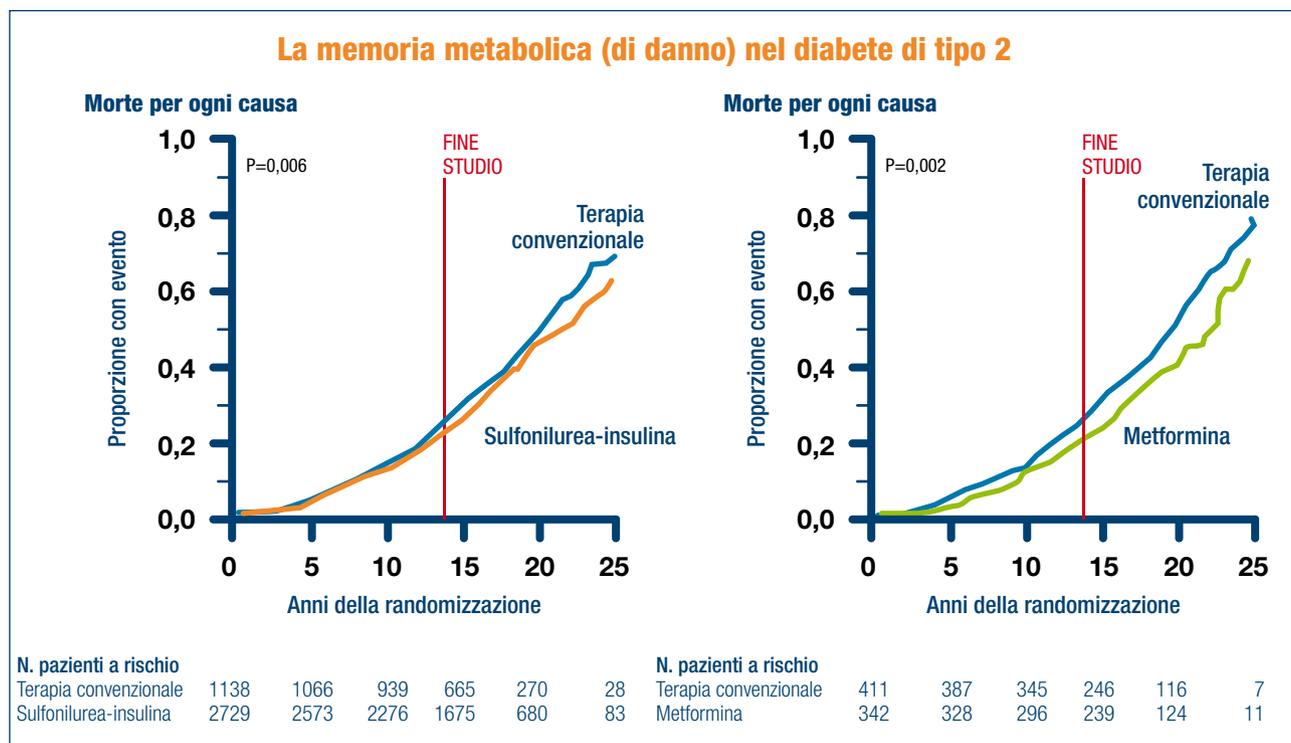
È verosimile che proprio l'incremento ponderale e le frequenti ipoglicemie, forse non tutte registrate, abbiano condizionato negativamente la prognosi degli eventi cardiovascolari nel braccio intensivo dello studio ACCORD.

Comunque, il dato di ACCORD va considerato e non si può quindi escludere che il trattamento più aggressivo dell'iperglicemia si associ a un aumento della letalità degli eventi cardiovascolari maggiori, pur essendo il numero totale di tali eventi tendenzialmente ridotto.

A settembre 2008, ancora sul NEJM, vengono pubblicati i sorprendenti dati dell'osservazione venticinquennale dell'UKPDS 80<sup>6</sup>, ovvero gli eventi e la mortalità osservati nei primi anni dello studio e nei 10 anni successivi. Anche dopo la fine del trial, quando ambedue i bracci di trattamento, intensivo e convenzionale, ricevono la stessa tipologia di terapia e le emoglobine glicate si equiparano nei 2 gruppi, i soggetti che sin dall'inizio hanno ricevuto una maggiore intensità di cura continuano nel tempo a presentare minori complicanze. Soprattutto, ma non esclusivamente, nel gruppo di trattamento con metformina (Fig. 1). Si conferma pertanto, anche nel diabete di tipo 2, il fenomeno della memoria metabolica, o meglio, della memoria di danno: il danno dell'iperglicemia, una volta instauratosi, è parzialmente irreversibile, e a poco vale riportare il compenso a livelli migliori. Il messaggio clinico che ne consegue è enorme: ci si gioca la prognosi del paziente all'inizio, migliore è l'HbA<sub>1c</sub> all'avvio del trattamento, migliore sarà la prognosi nel tempo.

Quindi, mettendo insieme i dati di ACCORD, ADVANCE e UKPDS, possiamo dire che il 2008 introduce nella diabetologia un nuovo messaggio: la strada giusta della prevenzione non è far scende-

## La memoria metabolica (di danno) nel diabete di tipo 2



**Figura 1.**

Mortalità da tutte le cause in soggetti diabetici nello studio UKPDS, confronto tra trattamento intensivo e convenzionale. Si noti come anche dopo la fine dello studio i trattati intensivamente mantengano una prognosi migliore nel tempo (da Holman, 2008, mod.)<sup>6</sup>.

re l'HbA<sub>1c</sub> quando si è assestata su valori scadenti, ma impedire che aumenti cercando di intervenire progressivamente e tempestivamente.

E in tutto questo nulla cambia per la glicemia postprandiale, che rimane un fattore di rischio per le complicanze cardiovascolari e che dovrebbe essere mantenuta tendenzialmente sotto i 140 mg/dl, come definito dalle linee guida IDF 2007<sup>7</sup>. E questo, a maggior ragione, se l'obiettivo è mantenere nel tempo livelli di HbA<sub>1c</sub> bassi, inferiori al 7%.

In questa ottica i farmaci attivi sulla glicemia postprandiale come acarbose, analoghi rapidi e glinidi, assumono un ruolo di primo piano.

### Bibliografia

<sup>1</sup> Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

<sup>2</sup> ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

<sup>3</sup> Boyle P, Horton R, Radda G, Sharp D, Veronesi U, Walker AM. *Open debate on hormone-replacement therapy*. Lancet 1998;352:836.

<sup>4</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, et al.; PROactive investigators. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.

<sup>5</sup> Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. Ann Intern Med 2004;141:421-31.

<sup>6</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. *Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1565-76.

<sup>7</sup> IDF - Guidelines for management of postmeal glucose. www.idf.org

## Nuove evidenze terapeutiche per il trattamento dell'iperglicemia postprandiale nel diabetico di tipo 2

Giuseppe Derosa

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica,  
Università di Pavia

giuseppe.derosa@unipv.it.

### Introduzione

C'è un'evidenza epidemiologica che la glicemia rilevata a due ore da un carico di glucosio sia più predittiva di mortalità per cause cardiovascolari, rispetto alla glicemia a digiuno<sup>1</sup>. È stato dimostrato che la terapia mirata a ridurre la glicemia post-prandiale (PPG) migliora il controllo glicemico e riduce la progressione dell'aterosclerosi e degli eventi cardiovascolari<sup>2</sup>. Sono ora disponibili farmaci che agiscono specificatamente sulla PPG; questi farmaci sono: gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, come acarbose<sup>3</sup> (che riduce il tasso di assorbimento dello zucchero agendo sugli enzimi del lume intestinale), e i più nuovi segretagoghi, come repaglinide<sup>4,5</sup> (sviluppato con lo scopo di mimare il fisiologico rilascio di insulina). In questo contesto abbiamo voluto confrontare gli effetti di acarbose e repaglinide nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 già in trattamento con terapia combinata sulfonilurea-metformina, ma con controllo glicemico non ottimale.

### Pazienti e metodi

#### Disegno dello studio

Questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato e con disegno crossover è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica dell'Università di Pavia e presso il Centro per lo studio dell'aterosclerosi "G. Descovich" del Dipartimento di Medicina Clinica e di Biotecnologie Applicate dell'Università di Bologna.

I pazienti eleggibili hanno iniziato una dieta a bilancio energetico controllato basata sulle raccomandazioni fornite dall'ADA (*American Diabetes Association*)<sup>6</sup> e sono stati invitati a seguire un programma di attività aerobica.

Dopo 4 settimane di run-in in cui i ciascun soggetto ha continuato ad assumere il trattamento antidiabetico orale con sulfonilurea e metformina già in corso prima dello studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento aggiuntivo con repaglinide, fino a 6 mg/die (2 mg tre volte al giorno) o con acarbose, fino a 300 mg/die (100 mg tre volte al giorno). Dopo un periodo di titolazione al massimo dosaggio tollerato della durata di 3 settimane, i farmaci sono stati somministrati a dosaggio pieno per 12 settimane e, dopo cross-over, per ulteriori 12 settimane (Fig. 1). L'aderenza alla terapia è stata valutata attraverso il conteggio delle compresse riportate alle visite programmate. Tutti i pazienti hanno dato un consenso informato scritto.

#### Pazienti

Abbiamo arruolato pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 da almeno 6 mesi (criteri ADA), in trattamento antidiabetico orale con sulfonilurea e metformina ma con un controllo glicemico non adeguato (il valore di emoglobina glicata doveva essere  $\geq 6,5\%$  e la PPG  $\geq 160$  mg/dl).

I partecipanti comprendevano 50 uomini e 55 donne di età compresa tra 44 e 66 anni. Non c'erano differenze significative nella distribuzione per sesso, età, durata del diabete e per trattamento antidiabetico orale in corso al momento dell'arruolamento.

I pazienti con storia di chetoacidosi, retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica instabile o rapidamente progressiva sono stati esclusi, così come i pazienti con alterata funzionalità epatica o renale, e con anemia. Sono stati esclusi anche i pazienti rientranti nelle classi I-IV dello scompenso cardiaco secondo la *New York Heart Association*, con storia di infarto del miocardio o di ictus, e con eventi cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti allo studio.

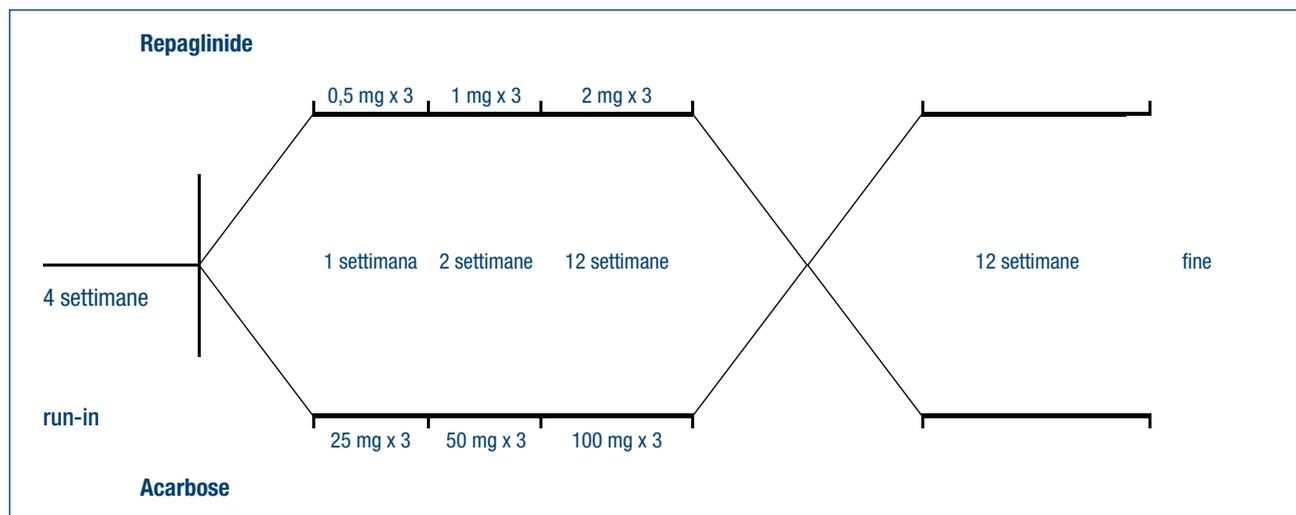


Figura 1.  
Disegno dello studio.

### Metodi

Prima di iniziare lo studio tutti i pazienti hanno effettuato una visita medica che comprendeva l'anamnesi, l'esame fisico del soggetto, i parametri vitali, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni, la rilevazione dei valori di *Body Mass Index* (BMI), emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), glicemia a digiuno (FPG), PPG, insulinemia a digiuno (FPI), insulinemia post-prandiale (PPI), e del profilo lipidico. Tutti i parametri plasmatici sono stati valutati dopo 12 ore di digiuno, a eccezione della PPG e della PPI determinate dopo 2 ore dal pasto.

Le caratteristiche della popolazione all'inizio dello studio sono mostrate nella Tabella I.

### Analisi statistica

La potenza dello studio è stata calcolata per individuare una differenza minima del 2% in termini di PPG tra il gruppo in trattamento con acarbose e quello in trattamento con repaglinide, con un errore alfa pari al 5% e un errore beta pari al 90%.

Abbiamo utilizzato un modello di analisi di varianza (ANOVA) e uno di analisi di covarianza (ANCOVA). La significatività statistica dei singoli effetti dei trattamenti sui vari parametri è stata determinata con test ANCOVA<sup>7</sup>. Un *t* test a una coda è stato usato per confrontare i valori ottenuti prima e dopo la somministrazione della terapia; un *t* test a due code è stato usato per confrontare i due gruppi. È stata anche utilizzata la correzione di Bonferroni per i confronti multipli. È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0,05$ .

### Risultati

#### Campione in esame

Sono stati arruolati nello studio 105 pazienti. Di questi, 98 hanno completato lo studio: 48 soggetti (24 maschi e 24 femmine) randomizzati al trattamento con repaglinide e 50 soggetti (24 maschi e 26 femmine) a quello con acarbose.

Sette pazienti (2 maschi e 5 femmine) non hanno completato lo studio per i seguenti motivi: mancata presentazione ai controlli (1 femmina dopo 1 settimana nel gruppo in terapia con repaglinide), ed effetti collaterali come nausea (1 femmina dopo 1 settimana nel gruppo in terapia con repaglinide) e altri disturbi gastrointestinali (1 femmina dopo 1 settimana e 1 femmina dopo 15 settimane nel gruppo in terapia con acarbose).

Dopo il cross-over, 1 soggetto femmina ha presentato un episodio di ipoglicemia ( $FPG < 60$  mg/dl) nel gruppo in terapia con repaglinide, e 2 soggetti maschi hanno presentato disturbi gastrointestinali nel gruppo in terapia con acarbose.

I valori dei vari parametri rilevati dopo il periodo di titolazione e dopo le prime 12 settimane di trattamento sono riportati nella Tabella II. I valori dei vari parametri rilevati al termine dello studio (27 settimane di trattamento, 12 delle quali dopo cross-over) sono riportati nella Tabella III.

#### Parametri antropometrici

Rispetto ai valori basali, un aumento significativo del BMI e del peso corporeo è stato osservato dopo 15 settimane nel gruppo in trattamento con repaglinide, mentre una riduzione

**Tabella I. Dati al basale all'inizio della titolazione.**

	REPAGLINIDE	ACARBOSE
N.	53	52
Sesso (M/F)	26/27	24/28
Età (anni)	53 ± 9	55 ± 11
Durata del diabete (anni)	3,3 ± 1,5	3,7 ± 1,9
Peso (kg)	74,8 ± 7,5	73,7 ± 7,0
Altezza (m)	1,65 ± 0,06	1,68 ± 0,08
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 0,9	26,7 ± 0,7
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,0 ± 0,8	8,2 ± 0,9
FPG (mg/dl)	136 ± 8	140 ± 10
PPG (mg/dl)	168 ± 13	173 ± 16
FPI (mU/ml)	16,0 ± 3,9	16,7 ± 4,3
PPI (mU/ml)	69,7 ± 13,4	74,3 ± 14,0
HOMA index	5,42 ± 1,31	5,82 ± 1,39
SBP (mmHg)	135 ± 5	136 ± 6
DBP (mmHg)	90 ± 5	88 ± 3
TC (mg/dl)	207 ± 16	201 ± 12
LDL-C (mg/dl)	137 ± 10	134 ± 7
HDL-C (mg/dl)	42 ± 7	40 ± 5
Tg (mg/dl)	140 ± 32	133 ± 26

I dati sono indicati come media ± SD.

BMI = indice di massa corporea; HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicata; FPG = glicemia a digiuno; PPG = glicemia postprandiale; FPI = insulinemia a digiuno; PPI = insulinemia postprandiale; indice HOMA = indice di valutazione dell'omeostasi; SBP = pressione sistolica; DBP = pressione diastolica; TC = colesterolo totale; LDL-C = colesterolo LDL; HDL-C = colesterolo HDL; Tg = trigliceridi.

**Tabella II.** *Variazione dei parametri al basale, dopo 1, 2 e 15 settimane in entrambi i gruppi prima dell'incrocio.*

	REPAGLINIDE				ACARBOSE			
	basale	1 settimana	2 settimane	15 settimane	basale	1 settimana	2 settimane	15 settimane
n	53	52	52	52	52	50	50	49
Sesso (M/F)	26/27	26/26	26/26	26/26	24/28	24/26	24/26	24/25
Età (anni)	53 ± 9	-	-	-	55 ± 11	-	-	-
Peso (kg)	74,8 ± 7,5	74,9 ± 7,7	75,0 ± 7,8	76,5 ± 8,2*	73,7 ± 7,0	73,5 ± 6,9	73,0 ± 6,8	72,3 ± 6,5*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 0,9	27,3 ± 0,9	27,5 ± 1,0	28,1 ± 1,3*	26,7 ± 0,7	26,6 ± 0,7	26,3 ± 0,6	25,6 ± 0,4*
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,0 ± 0,8	7,8 ± 0,7	7,5 ± 0,5	6,9 ± 0,4*	8,2 ± 0,9	8,0 ± 0,8	7,6 ± 0,6	6,8 ± 0,3*
FPG (mg/dl)	136 ± 8	133 ± 7	130 ± 6	123 ± 4*	140 ± 10	138 ± 9	134 ± 7	125 ± 5*
PPG (mg/dl)	168 ± 13	162 ± 11	155 ± 9*	143 ± 6**	173 ± 16	164 ± 12	156 ± 10*	145 ± 10**
FPI (mU/ml)	16,0 ± 3,9	16,8 ± 4,4	17,4 ± 4,6	19,6 ± 5,2*	16,7 ± 4,3	16,6 ± 4,2	15,3 ± 3,8	14,1 ± 3,3*°
PPI (mU/ml)	69,7 ± 13,4	68,9 ± 12,8	67,4 ± 11,9	67,0 ± 11,3	74,3 ± 14,0	72,4 ± 13,8	66,2 ± 10,7	53,4 ± 7,8*
Indice HOMA	5,42 ± 1,31	5,16 ± 1,23	5,23 ± 1,26	5,57 ± 1,33	5,82 ± 1,39	5,29 ± 1,28	4,74 ± 1,12	4,07 ± 0,92*°
SBP (mmHg)	135 ± 5	134 ± 4	135 ± 5	134 ± 4	136 ± 6	136 ± 6	134 ± 4	135 ± 5
DBP (mmHg)	90 ± 5	90 ± 5	89 ± 4	90 ± 5	88 ± 3	89 ± 4	88 ± 3	88 ± 3
TC (mg/dl)	207 ± 16	202 ± 13	200 ± 11	198 ± 10	201 ± 12	200 ± 11	196 ± 9	194 ± 8
LDL-C (mg/dl)	137 ± 10	135 ± 8	130 ± 6	129 ± 5	134 ± 7	133 ± 7	130 ± 6	125 ± 4
HDL-C (mg/dl)	42 ± 7	42 ± 7	43 ± 8	43 ± 8	40 ± 5	42 ± 7	42 ± 7	43 ± 8
Tg (mg/dl)	140 ± 32	132 ± 25	136 ± 27	128 ± 23	133 ± 26	125 ± 21	123 ± 20	130 ± 24

I dati sono espressi come media ± SD; \* p < 0,05 vs. basale; \*\* p < 0,01 vs. basale; ° p < 0,05 vs. repaglinide.

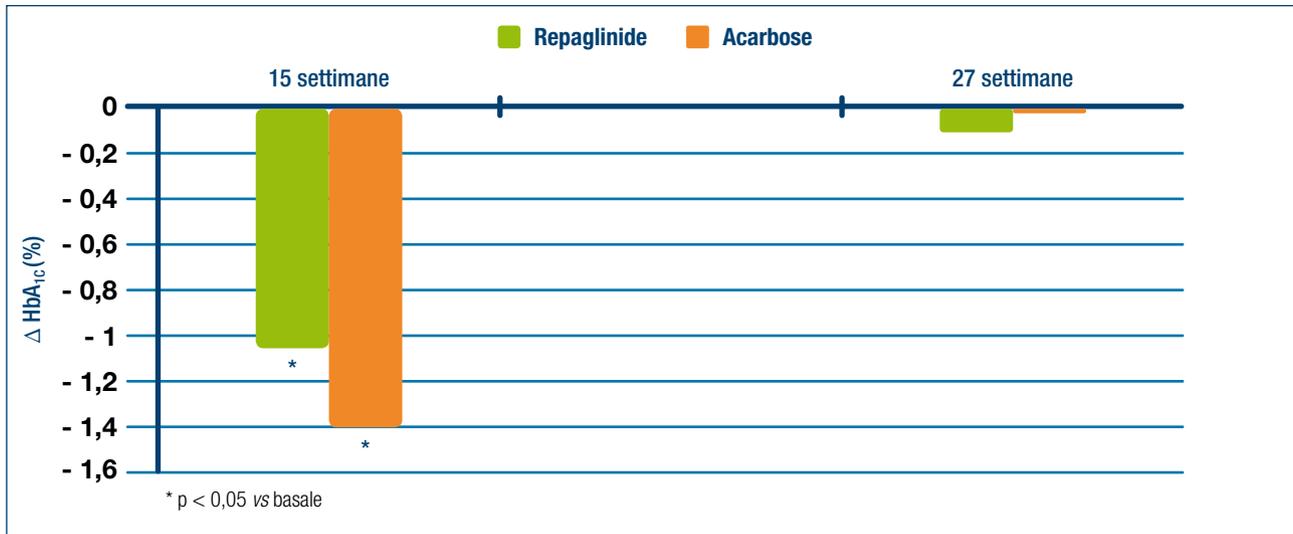
BMI = indice di massa corporea; HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicata; FPG = glicemia a digiuno; PPG = glicemia postprandiale; FPI = insulinemia a digiuno; PPI = insulinemia postprandiale; indice HOMA = indice di valutazione dell'omeostasi; SBP = pressione sistolica; DBP = pressione diastolica; TC = colesterolo totale; LDL-C = colesterolo LDL; HDL-C = colesterolo HDL; Tg = trigliceridi.

**Tabella III.** *Variazione dei parametri dopo 27 settimane in entrambi i gruppi dopo l'incrocio.*

	REPAGLINIDE		ACARBOSE	
	15 settimane	27 settimane	15 settimane	27 settimane
n	49	48	52	50
Sesso (M/F)	24/25	24/24	26/26	24/26
Età (anni)	55 ± 11	-	53 ± 9	-
Peso (kg)	72,3 ± 6,5	74,1 ± 7,2*	76,5 ± 8,2	75,0 ± 7,8*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 ± 0,4	26,3 ± 0,6*	28,1 ± 1,3	26,6 ± 0,7*
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,8 ± 0,3	6,7 ± 0,2	6,9 ± 0,4	6,9 ± 0,4
FPG (mg/dl)	125 ± 5	120 ± 3	123 ± 4	125 ± 5
PPG (mg/dl)	145 ± 10	138 ± 9	143 ± 6	140 ± 10
FPI (mU/ml)	14,1 ± 3,3	16,7 ± 4,3*	19,6 ± 5,2	16,6 ± 4,2*
PPI (mU/ml)	53,4 ± 7,8	55,1 ± 8,0	67,0 ± 11,3	51,6 ± 7,4*
HOMA index	4,07 ± 0,92	4,63 ± 1,07	5,57 ± 1,33	4,80 ± 1,15*
SBP (mmHg)	135 ± 5	134 ± 4	134 ± 4	136 ± 6
DBP (mmHg)	88 ± 3	89 ± 4	90 ± 5	89 ± 4
TC (mg/dl)	194 ± 8	196 ± 9	198 ± 10	193 ± 7
LDL-C (mg/dl)	125 ± 4	129 ± 5	129 ± 5	125 ± 4
HDL-C (mg/dl)	43 ± 8	42 ± 7	43 ± 8	44 ± 9
Tg (mg/dl)	130 ± 24	126 ± 22	128 ± 23	121 ± 19

I dati sono espressi come media ± SD; \* p < 0,05 vs. 15 settimane

BMI = indice di massa corporea; HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicata; FPG = glicemia a digiuno; PPG = glicemia postprandiale; FPI = insulinemia a digiuno; PPI = insulinemia postprandiale; indice HOMA = indice di valutazione dell'omeostasi; SBP = pressione sistolica; DBP = pressione diastolica; TC = colesterolo totale; LDL-C = colesterolo LDL; HDL-C = colesterolo HDL; Tg = trigliceridi.



**Figura 2.**  
Variazioni della HbA<sub>1c</sub> a 15 e a 27 settimane.

del BMI e del peso corporeo era presente dopo 15 settimane nel gruppo trattato con acarbose. Non c'erano differenze statisticamente significative nei valori di BMI e di peso corporeo tra il gruppo trattato con repaglinide rispetto a quello trattato con acarbose.

Rispetto ai valori riscontrati dopo 15 settimane di trattamento (prima del cross over) un aumento del BMI e del peso corporeo è stato osservato dopo 27 settimane nel gruppo trattato con repaglinide, mentre una loro riduzione era presente dopo 27 settimane nel gruppo trattato con acarbose.

#### Controllo glicemico

Rispetto al valore basale, si è avuta una significativa riduzione del valore di HbA<sub>1c</sub> dopo 15 settimane in entrambi i gruppi; il valore di HbA<sub>1c</sub> non ha mostrato nessuna variazione significativa tra i due gruppi di trattamento, né prima, né dopo il crossover (dopo 15 e dopo 27 settimane di trattamento, rispettivamente) (Fig. 2).

Rispetto al basale, una significativa riduzione di PPG, ma non di FPG, è stata ottenuta dopo 2 settimane in entrambi i gruppi, mentre una significativa riduzione sia di FPG che di PPG è stata ottenuta dopo 15 settimane in entrambi i gruppi.

Non abbiamo osservato alcuna differenza nei valori di FPG e PPG tra il gruppo trattato con repaglinide e quello con acarbose. Nessun cambiamento nei valori di FPG e PPG è stato osservato dopo 27 settimane rispetto ai valori riscontrati dopo 15 settimane.

#### Parametri metabolici e di insulino-resistenza

Rispetto al valore basale, dopo 15 settimane di trattamento un significativo aumento di FPI era presente nel gruppo trattato con repaglinide, mentre una significativa riduzione di FPI era presente nel gruppo trattato con acarbose. Dopo 15 settimane di trattamento (prima del cross-over) il valore di FPI era ridotto nel gruppo trattato con acarbose, rispetto al gruppo trattato con repaglinide. Dopo 27 settimane di trattamento (dopo il cross-over), un au-

mento di FPI è stato ottenuto nel gruppo trattato con repaglinide, mentre una riduzione di FPI era presente nel gruppo trattato con acarbose.

Rispetto ai valori basali, il valore di PPI non ha mostrato variazioni significative nel gruppo trattato con repaglinide, mentre una significativa riduzione di PPI è stata ottenuta dopo 15 settimane nel gruppo trattato con acarbose. Nessuna differenza statisticamente significativa di PPI è stata ottenuta durante lo studio tra il gruppo trattato con repaglinide e il gruppo trattato con acarbose. Rispetto al valore ottenuto dopo 15 settimane, dopo 27 settimane nessuna variazione di PPI era presente nel gruppo trattato con repaglinide, mentre una significativa riduzione di PPI è stata osservata nel gruppo trattato con acarbose.

Rispetto ai valori basali, una significativa riduzione dell'indice HOMA è stata ottenuta dopo 15 settimane nel gruppo trattato con acarbose, ma non in quello trattato con repaglinide. Rispetto ai valori ottenuti dopo 15 settimane, dopo 27 settimane una significativa riduzione dell'indice HOMA è stata osservata nel gruppo trattato con acarbose, ma non in quello trattato con repaglinide.

#### Valori pressori

Non abbiamo riscontrato alcuna variazione statisticamente significativa di SBP e di DBP.

#### Profilo lipidico

Non abbiamo riscontrato alcuna variazione statisticamente significativa del profilo lipidico.

#### Discussione

Quando un trattamento con due antidiabetici orali come metformina e sulfoniluree non è sufficiente a raggiungere un adeguato controllo del metabolismo glicemico, e in particolare della glicemia post-prandiale, può essere aggiunto alla terapia un terzo agente antidiabetico<sup>8</sup>.

Abbiamo deciso di confrontare l'effetto di acarbose e repaglinide dal momento che non esistono in letteratura studi che abbiano comparato direttamente queste molecole.

Nel nostro studio abbiamo osservato l'effetto, sui parametri glicometabolici, antropometrici e su quelli relativi all'insulino-resistenza, dell'aggiunta di repaglinide o acarbose a un trattamento combinato con metformina e sulfoniluree, nei soggetti con diabete mellito di tipo 2.

Rispetto ai valori basali, dopo 15 settimane di terapia i pazienti trattati con repaglinide hanno avuto una significativa riduzione del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG. Lo stesso trattamento, però, ha portato a un significativo incremento, rispetto al basale, del peso corporeo, dei valori di BMI e FPI; questi parametri si sono ridotti dopo passaggio dei soggetti, mediante cross-over, al trattamento con acarbose.

Rispetto al basale, dopo 15 settimane di trattamento i pazienti trattati con acarbose hanno presentato una significativa riduzione dei valori di peso corporeo, BMI, HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI, PPI e indice HOMA. In seguito al passaggio alla terapia con repaglinide (dopo cross-over), si è osservato un aumento del valore di peso corporeo, BMI, FPI, PPI ed indice HOMA.

Nel confronto diretto tra acarbose e repaglinide si sono osservate differenze statisticamente significative nei valori di FPI e dell'indice HOMA.

I nostri risultati sono in linea con i dati riportati in letteratura<sup>9 10</sup>, relativamente all'effetto delle due molecole rilevato in studi nei quali esse non venivano direttamente confrontate.

Il nostro studio ha delle limitazioni. La prima è che la terapia al basale non era identica in tutti i soggetti per quanto riguarda il dosaggio del farmaco e il tipo di sulfonilurea usato; l'altra limitazione è rappresentata dal numero relativamente piccolo di soggetti studiati. Da questo punto di vista va considerato che si tratta di uno studio pilota e, inoltre, che le differenze osservate in termini di effetti sull'insulino-resistenza sono comunque molto evidenti rispetto al campione considerato; inoltre la conferma dei dati ottenuta dopo il cross-over rafforza i nostri risultati.

In conclusione, con il nostro studio abbiamo osservato che acarbose e repaglinide, quando usati in pazienti con diabete di tipo 2

in aggiunta alla terapia comprendente metformina e sulfoniluree, sono parimenti efficaci nel ridurre i valori di compenso glicometabolico (HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG).

Tuttavia, acarbose, a differenza di repaglinide, ha un più ampio effetto benefico poiché in grado di migliorare sia i parametri antropometrici (peso corporeo e BMI) che, in particolar modo, gli altri parametri metabolici (FPI, PPI) e l'insulino-resistenza (indice HOMA).

## Bibliografia

- 1 Balkau B, Eschwège E. *Epidemiological data on postprandial glycaemia*. *Diabetes Metab* 2006;32(Spec No2):2S5-9.
- 2 Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, et al.; International Prandial Glucose Regulation Study Group. *Postprandial glucose regulation: new data and new implications*. *Clin Ther* 2005;27(Suppl B):S42-56.
- 3 Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, et al. *Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:37-42.
- 4 Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. *Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin*. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:161-9.
- 5 Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. *Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors*. *Clin Ther* 2003;25:472-84.
- 6 American Diabetes Association. *American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002*. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S1-147.
- 7 Winer BJ. *Statistical principles in experimental design*. 2<sup>nd</sup> edn. New York: McGraw-Hill 1971.
- 8 Riddle M. *Combining sulfonylureas and other oral agents*. *Am J Med* 2000;108(Suppl 6a):15S-22S.
- 9 Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. *Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004654.
- 10 Hanefeld M, Schaper F. *Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits*. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:153-63.

## Un caso da Oscar: “Il mio piede ... destro”

**Emanuela Zarra**

**Liliana Rocca**

U.O. Diabetologia, Spedali Civili  
Brescia

### OBIETTIVI

Saper categorizzare il rischio di lesioni al piede di un paziente diabetico

Descrivere le azioni necessarie per la prevenzione del piede diabetico e delle sue complicanze

Definire l'organizzazione dell'assistenza ai pazienti diabetici con una lesione al piede (lavoro in team)

Conoscere le indicazioni alla rivascolarizzazione periferica in paziente diabetico con vasculopatia periferica

Conoscere le tecniche e gli strumenti che permettono lo scarico di una lesione nel piede diabetico

### CORRISPONDENZA

EMANUELA ZARRA

e.zarra@libero.it

LILIANA ROCCA

rocca-rotondi@libero.it

### 1° step

MD, di anni 59, è affetto da diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa e obesità dal 1984; l'anamnesi familiare è positiva sia per diabete che per patologia cardiovascolare. Lavora da circa 40 anni come imprenditore; è vedovo e ha due figli che godono di buona salute. Fuma sigari e sigarette e consuma alcolici solo saltuariamente e comunque in maniera moderata. In anamnesi sono inoltre presenti: disturbo bipolare (primo ricovero nel 1998) caratterizzato da periodici episodi maniacali gravi accompagnati da sintomi psicotici; coronarosclosi (2006) trattata con PTCA + stent IVA e complicata da cardiomiopatia dilatativa (FE 30%); fibrillazione atriale (2006); angioedema da allergia ad ACE-inibitore (2006); IRC (2006, creatininemia 1,8 mg/dl); sierologia positiva per lue (2006); retinopatia diabetica pre-proliferante (2007); arteriopatia carotidea, con stenosi non significativa ACI-bilaterale e periferica con stenosi AFS destra, TA sinistra e severa riduzione del circolo distale (2007); polineuropatia periferica sensitivo-motoria (2007). MD non ha mai eseguito controlli specialistici regolari e giunge per la prima volta alla nostra osservazione nel novembre 2007; in quella occasione vengono richiesti accertamenti per ridefinire il quadro generale; viene confermata la terapia in atto, consigliata dopo l'ultimo ricovero: insulina sc (analogo lispro e analogo glargine), bisoprololo 1,25 mg, acenocumarolo qb, allopurinolo 300 mg, candesartan 8 mg, furosemide 125 mg, spironolattone 25 mg, digossina 0,0625 mg, simvastatina 40 mg.

### Domanda

Come categorizzare il rischio di lesioni al piede del nostro paziente e cosa fare dal punto di vista della prevenzione?

### Risposta

Utilizzando i criteri della Tabella I è possibile stabilire che MD presenta piede ad alto rischio di ulcerazione per la presenza di arteriopatia e polineuropatia periferica.

MD deve essere inserito in un programma strutturato che preveda il monitoraggio e l'educazione alla prevenzione delle lesioni. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che i programmi sulla cura del piede che comprendono l'educazione e la categorizzazione del rischio possono ridurre l'insorgenza delle lesioni del piede del 50%<sup>1</sup>.

I capisaldi di questo programma sono:

1. regolare ispezione ed esame del piede e della calzatura;
2. identificazione del paziente ad alto rischio;
3. educazione del paziente, della famiglia e degli operatori sanitari;
4. adozione di calzature appropriate;
5. trattamento della patologia non ulcerativa.

A tutti i pazienti diabetici dovrebbe essere garantita l'ispezione del piede almeno 1 volta all'anno e, se il rischio è maggiore, ogni 6 mesi; le calze e le calzature in uso dovrebbero essere valutate periodicamente. Dovrebbe essere raccolta l'anamnesi su pregresse lesioni, eventuali comportamenti scorretti del paziente e presenza di neuropatia e/o vasculopatia. La perdita del-

**Tabella I. Standard Italiani per la cura del diabete mellito: livello di rischio per l'insorgenza di piede diabetico.**

Non a rischio	Conservazione della sensibilità, assenza di segni di vasculopatia, assenza di altri fattori di rischio
A rischio	Presenza di neuropatia o di altri singoli fattori di rischio
Ad alto rischio	Diminuita sensibilità e deformità dei piedi o evidenza di vasculopatia periferica Precedenti ulcerazioni o amputazioni
Piede ulcerato	Presenza di ulcera al piede

la sensibilità può essere effettuata tramite vari strumenti (diapason, monofilamento 10 g, puntura, ovatta, riflessi). La perdita della sensibilità tattile, valutata mediante monofilamento, è la più semplice da testare e rappresenta il miglior predittore dell'ulcera.

## 2° step

MD, che non si presenta al successivo controllo ambulatoriale, giunge nuovamente alla nostra attenzione il 20 marzo 2008 per la presenza, da circa 10 giorni, di ulcera laterale al piede destro; la lesione ha dimensioni di circa 1 cm x 4 cm x 1 cm di profondità senza esposizione ossea (Wagner stadio 2), fondo sano e flogosi perilesionale < 2 cm; viene impostata terapia antibiotica con levofloxacina 500 mg e amoxicillina/acido clavulanico 1 g x 2, terapia locale con antisettico e garza paraffinata; viene consigliato lo scarico della lesione e vengono predisposti gli accertamenti necessari per una precisa definizione diagnostica della lesione. Al successivo controllo, dopo sei giorni, oltre a una nuova lesione in sede plantare destra comunicante con quella laterale, sono presenti, da circa 48 ore, edema e arrossamento estesi alla gamba, gemizio purulento e maleodorante, iperpiressia e scompenso metabolico. Viene pertanto disposto il ricovero in divisione medica. Vengono eseguiti esami urgenti che evidenziano leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 14.800, neutrofili 75%), aumento di VES (36), PCR (110,4) e fibrinogeno (647), aumento delle gamma globuline, creatininemia 1,2 mg/dl. Vengono eseguiti i seguenti accertamenti: tampone della lesione: positivo per *Citrobacter freundii* ed *Enterobacter cloacae*; ECD arterioso arti infe-

riori: a destra, aneurisma fusiforme con trombosi endoluminale incompleta dell'arteria poplitea retro-articolare, stenosi serrata a valle, vasi tibiali con flusso demodulato e non esplorabili in maniera adeguata; radiografia del piede destro: non lesioni ossee focali; ENG: rilevanti segni di polineuropatia distale sensitivo-motoria; fondo oculare: retinopatia diabetica. Durante il ricovero il paziente viene sottoposto a terapia antibiotica per via parenterale con imipenem + cilastina 500 mg x 3, debridement della necrosi, drenaggio della raccolta purulenta, medicazioni quotidiane e scarico della lesione (allettamento, sedia a rotelle). MD rifiuta l'esecuzione di esame arteriografico e di fluorangiografia; viene richiesta una valutazione psichiatrica che conferma la terapia in atto. Visto il progressivo miglioramento sistemico e locale, degli indici di flogosi e del controllo metabolico il paziente, anche per il suo rifiuto a eseguire ulteriori accertamenti, viene dimesso il 15 aprile con il consiglio di proseguire controlli ambulatoriali presso il nostro ambulatorio del piede diabetico.

## Domanda

Perché non è stata posta indicazione al ricovero alla prima valutazione?

## Risposta

In base alla classificazione IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (Tab. II) MD presentava una lesione con infezione lieve che poteva essere trattata e inquadrata ambulatorialmente in una struttura di 2° livello<sup>2</sup>.

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione al piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli<sup>3</sup>:

- 1° livello (screening e diagnosi);
- 2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari);
- 3° livello (procedure di rivascularizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica sia d'urgenza che di elezione).

È indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici:

- ischemia critica;
- infezione grave.

Al secondo accesso MD presentava un quadro clinico di sospetta infezione severa e per tale motivo è stato ricoverato.

**Tabella II. Classificazione delle lesioni IDSA (*Infectious Diseases Society of America*).**

DESCRIZIONE CLINICA	GRADO DI INFEZIONE
Lesione non purulenta, o senza evidenza di flogosi	Assente
2 segni di flogosi (dolore o infiltrazione; cellulite estesa ≤ 2 cm attorno all'ulcera; infezione limitata alla cute e al sottocute)	Lieve
Almeno una delle caratteristiche seguenti: cellulite > 2 cm attorno all'ulcera, linfangite, infiltrazione fasciale, ascessi, gangrena o coinvolgimento muscolare, tendineo o osseo	Moderata
Evidenza di infezione locale e di tossicità sistemica (febbre, ipotensione, leucocitosi o iperazotemia)	Severa

## Domanda

Cosa fare durante il ricovero?

## Risposta

Entro 24 ore dall'evidenza di ulcera o infezione a carico del piede è utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede, al fine di mettere in atto le seguenti azioni <sup>3</sup>:

- trattamento in urgenza delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante);
- appropriata gestione dell'ulcera, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione;
- avvio della terapia antibiotica sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee;
- scarico delle lesioni;
- studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa;
- studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite,
- ottimizzazione del compenso glicemico.

## 3° step

MD riprende i controlli ambulatoriali due giorni dopo la dimissione, prosegue con la terapia in atto al momento del ricovero e con terapia antibiotica per via orale levofloxacina 500 mg/die. Viene programmata una valutazione per eseguire esame angiografico ed eventuale rivascolarizzazione endovascolare; MD viene inviato dal tecnico ortopedico per il confezionamento di un gambaletto removibile per lo scarico del piede. Agli inizi di maggio MD viene ricoverato per eseguire angiografia dell'arto inferiore destro che evidenzia un aneurisma trombizzato a livello dell'arteria poplitea associata a stenosi sub-occlusiva dell'arteria poplitea e peroniera nonché dell'arteria tibiale posteriore ed estesa occlusione dell'arteria tibiale anteriore. Vengono eseguite trombolisi regionale della lesione trombotica e successivamente rivascolarizzazione mediante angioplastica delle lesioni stenotiche delle arterie poplitea-peroniera e tibiale posteriore. Dopo circa una settimana MD ha in uso il gambaletto per lo scarico; le lesioni sono ancora profonde, ma detese e sanguinanti. A metà giugno la lesione laterale è guarita, mentre la plantare appare in progressivo miglioramento, detesa e superficiale; gli indici di flogosi si sono normalizzati e per tale motivo si sospende la terapia antibiotica. La completa guarigione e l'inizio del follow-up avvengono a metà agosto, dopo circa 5 mesi dal primo controllo. All'ultimo controllo di follow-up circa un mese fa non vi è comparsa di lesioni né ulcerative, né preulcerative.

## Domanda

Quando dobbiamo dare l'indicazione alla rivascolarizzazione periferica e come effettuare lo scarico della lesione?

## Risposta

Il paziente vasculopatico con ulcera deve essere indirizzato a procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali,

sia di urgenza, sia di elezione <sup>1</sup>. Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia ( $TcPO_2 > 30$  mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro.

## Rivascolarizzazione

La ricostruzione delle arterie può essere realizzata attraverso tecniche chirurgiche quali il by-pass o, più raramente, la trombo-endoarterectomia o con una metodica endovascolare, tipicamente la dilatazione di un palloncino: l'angioplastica percutanea transluminale <sup>1</sup>. La vasculopatia periferica nel paziente diabetico, responsabile dell'ischemia critica e dell'ulcera ischemica, è caratterizzata da lesioni aterosclerotiche sottopoplitee, diffuse, occlusive, di lunghezza frequentemente  $> 10$  cm e da depressione dello sviluppo e formazione dei collaterali che richiede, nella maggior parte dei casi, il ristabilimento di flusso diretto al piede. I risultati del trattamento mediante angioplastica in diabetici portatori di ischemia critica e lesioni ulcerative hanno dimostrato che il salvataggio d'arto a 5 anni è dell'88%, con un'incidenza di amputazione maggiore che varia dall'1,6 al 4% <sup>4</sup>. Il processo decisionale circa la rivascolarizzazione del piede diabetico ischemico assume particolare importanza alla luce di risultati clinici sull'uso dell'angioplastica, allo scopo di evitare la perdita degli arti. L'angioplastica, rispetto al by pass distale, si dimostra più applicabile (in circa il 90% dei soggetti selezionati solo su base clinica), è molto meno invasiva, ha un'incidenza di complicazioni gravi molto bassa, è ripetibile in caso di insuccesso o recidiva e lascia quasi sempre intatte le possibilità di eseguire una successiva rivascolarizzazione chirurgica in caso di insuccesso <sup>4</sup>.

## Riduzione del carico

Una volta formatasi un'ulcera, questa non potrà guarire (anche se l'apporto circolatorio è adeguato) fintanto che non viene rimosso il carico meccanico. Ai pazienti che presentano un'ulcera del piede non dovrebbe essere concesso di camminare senza che si intervenga per alleviare il carico. L'approccio per ridurre il carico consiste nel riposo a letto (nei casi più gravi), nell'utilizzo di stampelle o di una sedia a rotelle.

La riduzione del carico pressorio sulle lesioni plantari può essere effettuato anche con <sup>1</sup>:

- calzature curative;
- plantari/ortesi;
- gessi a contatto totale/stivaletti in resine polimeriche.

Speciali apparecchi come gambaletti gessati a contatto totale, stivaletti in resine polimeriche, stivaletti pneumatici sono estremamente efficaci e permettono una buona deambulazione. Tuttavia, questi apparecchi devono essere impiegati con precauzione da uno staff esperto a causa del rischio di provocare nuove lesioni ulcerative. Le lesioni della parte anteriore del piede possono essere sottoposte a scarico grazie alla confezione di apparecchi, come per esempio le "mezz scarpe o talus" o i "sandali con tacco", che consentono di camminare solo sulla parte posteriore del piede.

## Conclusioni

Il piede diabetico rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico<sup>1</sup>. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo screening per il piede diabetico è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori<sup>1-6</sup>. Sono fattori di rischio per il piede diabetico le complicanze micro e macroangiopatiche, le deformità, la perdita delle sensibilità, le alterazioni cutanee, le pregresse ulcere o amputazioni<sup>1-6,8</sup>, lo status sociale, l'età, il ridotto visus.

L'educazione, parte integrante della prevenzione, dovrebbe essere semplice e ripetitiva, mirata sia al personale sanitario che ai pazienti e dovrebbe far parte di un programma globale di cura del piede ed essere un lavoro di gruppo, sia sul territorio che in ambiente ospedaliero. Idealmente questo gruppo dovrebbe comprendere sia l'assistenza di base che quella specialistica ospedaliera. Se l'organizzazione ospedaliera è indispensabile nelle fasi acute, altrettanto importante appare la costituzione di una rete di collaborazione (gestione integrata) con il territorio (Medico di Medicina Generale, assistenza domiciliare, associazioni di volontariato) per seguire nel tempo il paziente, sorvegliare l'evoluzione delle complicanze e prevenire possibili recidive.

In conclusione le strutture dedicate dovrebbero provvedere a<sup>1</sup>:

- educazione del paziente, dei medici curanti e dei componenti dello staff, sia in ospedale che ambulatorialmente;
- individuazione dei soggetti a rischio, utilizzando semplici me-

todiche cliniche che consentano la quantificazione del rischio stesso;

- utilizzo di un trattamento podologico adeguato, calzature idonee e interventi vascolari e ortopedici;
- trattamento sollecito ed efficace dei problemi acuti.

## Bibliografia

- 1 Gruppo di studio Inter-associativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico*. Seconda edizione italiana, 2005.
- 2 Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. *Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system*. Clin Infect Dis 2007;44:562-5.
- 3 ADM-SID. *Diabete Italia standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni 2007*.
- 4 Graziani L. *Angioplastica nel paziente diabetico*. G It Diabetol Metab 2008;28:147-53.
- 5 American Diabetes Association. *Consensus development conference on diabetic foot wound care*. Diabetes Care 1999;22:1354-60.
- 6 Canadian Diabetes Association. *Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. Can J Diabetes 2003;27(Suppl 2):S21-3.
- 7 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-42.
- 8 *Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care*. IDF: Clinical Guidelines Task Force. Guidelines Diabet Med 2006;23:579-93.

## 44<sup>th</sup> Annual Meeting della *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*

### Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili,  
Brescia

Dopo numerosi anni il Congresso della Società Europea di Diabetologia è ritornato in Italia, a Roma, e ha visto la presenza di oltre 17.000 partecipanti provenienti da oltre 120 paesi.

Data la ricchezza di temi e novità scientifiche, impossibili da sintetizzare in poche righe, ci soffermeremo sulle principali novità in tema di trapianto di isole, prevenzione delle complicanze di diabete, importanza dell'educazione terapeutica.

La lettura introduttiva del congresso, dedicata al trapianto delle isole pancreatiche, è stata tenuta dal prof. Camillo Ricordi (*Diabetes Research Institute*, Università di Miami, USA), che ha sottolineato come nonostante i progressi degli ultimi anni esistono ancora molte limitazioni all'applicazione su ampia scala del trapianto di isole pancreatiche in campo clinico, soprattutto per la necessità di dover ricorrere a una terapia immunosoppressiva per tutta la vita e per il lento deterioramento negli anni della funzionalità delle isole dopo il trapianto.

Tuttavia, nell'ultimo decennio si è avuto un considerevole miglioramento dei risultati rispetto al periodo antecedente l'adozione della terapia immunosoppressiva a base di sirolimus che ha permesso di raggiungere in molti centri l'insulino-indipendenza nei trapianti di isole, con più dell'80% dei riceventi "liberati" dalla necessità di iniezioni quotidiane per più di un anno dopo l'intervento.

Oltre ai miglioramenti nel campo dell'insulino-indipendenza e della funzionalità del trapianto a lungo termine, l'ultimo decennio è stato testimone dei primi risultati ascrivibili a effetti benefici del trapianto di isole sulle complicanze del diabete.

Ricerche integrate in campo immunologico, le fonti alternative di cellule che producono insulina, la rigenerazione delle isole, lo studio di nuovi siti di impianto, il contributo della bioingegneria e delle nanotecnologie favoriranno nei prossimi anni la messa a punto di nuove applicazioni nel settore delle terapie cellulari per la cura del diabete.

Sempre sulle tematiche della possibilità di sconfiggere il diabete ripristinando il numero di beta-cellule, è intervenuto il prof. L.L. Hillblom (*Islet Research Center*, UCLA, Los Angeles, USA, ed Editor-in-Chief di *Diabetes*), che nella sua presentazione ha ricordato che il primo di questi modi è il trapianto di isole pancreatiche, ma come questa procedura necessita di terapia immunosoppressiva con tutti i conseguenti rischi.

Un secondo sistema potrebbe essere quello di favorire la replicazione delle beta-cellule residue. Al riguardo sono in corso studi su diversi approcci farmacologici. Il problema, in questo caso, sta alla base: nel diabete di tipo 1 dopo molti anni residuano poche beta-cellule, e promuoverne la replicazione senza fermare il meccanismo che porta alla loro distruzione rischia di causare una loro ulteriore diminuzione, poiché le cellule replicate sono più vulnerabili di quelle originali.

La terza via potrebbe essere quella della rigenerazione delle beta-cellule, a partire dalle staminali, sia utilizzando quelle che già esistono sia creandone *ex novo*. Questo è l'approccio meno sviluppato, sicuramente più controverso, ma che probabilmente alimenta le maggiori speranze.

Durante i lavori congressuali sono stati presentati gli ultimi risultati dello studio *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE), che ha coinvolto oltre 11.000 pazienti per valutare l'effetto di un intensivo controllo glicemico, per raggiungere dei valori di HbA<sub>1c</sub> < 6,5%, con

#### CORRISPONDENZA

ANTONIO CIMINO  
cimino@spedalicivili.brescia.it

un regime terapeutico che comprendeva l'utilizzo di gliclazide. Lo studio evidenziava che il trattamento intensivo riduceva l'insorgenza e il peggioramento della nefropatia diabetica, ma non aveva alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare.

A Roma sono stati presentati anche i risultati del *Veteran Affaire Diabetes Trial* (VADT), che ha coinvolto circa 1800 pazienti sempre con lo scopo di valutare l'effetto del trattamento intensivo (valori di  $HbA_{1c} < 6,5\%$ ). Anche questo studio non ha evidenziato alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare.

Commentando questi studi e facendo riferimento anche allo studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), in cui il braccio di trattamento intensivo era stato addirittura sospeso per aumento della mortalità cardiovascolare, il prof. S. Dal Prato (Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa) ha sottolineato come i pazienti inseriti negli studi avessero una lunga durata della malattia e al momento di inizio del trattamento intensivo presentassero uno scadente controllo metabolico, che poteva durare da anni. In una tale situazione non possono aspettarsi "miracoli" da uno stretto controllo della glicemia. Per poter prevenire gli eventi cardiovascolari, appare indispensabile ottenere il buon controllo dalla diagnosi e mantenerlo per tutta la durata della malattia, agendo anche su tutti gli altri fattori di rischio.

Una conferma indiretta a queste affermazioni è venuta dalla presentazione dei dati del follow-up dopo 10 anni dei pazienti che avevano partecipato all'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Al termine dello studio, nel 1997, anche i pazienti in terapia convenzionale erano stati passati a un trattamento intensivo e avevano presentato un controllo metabolico e degli altri fattori di rischio simile a quello dei pazienti messi da subito in terapia intensiva. Al follow-up di 10 anni i pazienti da subito in terapia intensiva continuavano a presentare una riduzione significativa di tutti gli endpoint correlati al diabete e delle complicanze microvascolari, ma presentavano anche una riduzione significativa del rischio di infarto e di mortalità, che non si era riscontrata al termine dello studio.

Sempre al riguardo delle complicanze cardiovascolari, lo studio *Glycaemic Control and Cardiovascular Complications and Death in Type 2 Diabetes*, presentato da Katarina Eeg-Oloffsson (*Sahlgrenska University Hospital*, Goeteborg, Sweden) conferma appieno il ruolo che il mancato controllo della glicemia ha nell'acrescere il rischio cardiovascolare.

L'équipe ha analizzato il database del registro nazionale del diabete, prendendo in esame per 6 anni, a partire dal 1998, 17.691 persone con diabete di tipo 2, di età compresa tra i 18 e gli 85 anni, che non avevano mai avuto ictus o sofferto di malattia coronarica.

L'analisi statistica, dopo aggiustamento per età, sesso, durata della malattia diabetica, fumo, presenza di microalbuminuria e utilizzo di farmaci antipertensivi e ipocolesterolemizzanti, indica che l'aumento di un punto dei valori di emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) incrementa del 13% il rischio di malattia coronarica, del 9% quello di ictus, del 12% il rischio di morte.

Mettendo a confronto pazienti con diversi livelli di  $HbA_{1c}$ , e considerando l'intervallo di valori 6,0-6,9 come riferimento, il gruppo

di diabetici con  $HbA_{1c}$  compreso tra 7,0 e 7,9 aveva un rischio di malattia coronarica fatale o meno aumentato del 33%, aggiustato per età e sesso, mentre il gruppo con valori tra 8,0 e 8,9 aveva lo stesso rischio aumentato del 56%. Infine, l'aumento di un punto dei valori di  $HbA_{1c}$  incrementava del 7% il rischio che un evento cardiovascolare risultasse mortale.

Sempre per quanto riguarda la prevenzione delle complicanze della malattia diabetica, sono stati presentati i primi dati derivanti dallo studio *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT), che ha coinvolto 309 centri in 30 paesi, interessando oltre 5000 pazienti. Lo studio, benché non siano stati raggiunti gli endpoint primari del trial, evidenzia un effetto benefico di un farmaco bloccante i recettori dell'angiotensina (candesartan) sull'incidenza di retinopatia diabetica nel diabete tipo 1 e sulla regressione della retinopatia nel diabete tipo 2.

Nello specifico, i risultati indicano una riduzione rispettivamente del 18% ( $p = 0,058$ ) e del 35% ( $p = 0,003$ ) dell'incidenza di retinopatia diabetica valutata con 2 step o 3 step della scala *Early Treatment of Diabetic Retinopathy* (ETDRS).

Per contro, non viene ridotta in modo significativo la progressione della retinopatia nel diabete tipo 2 (13% di riduzione,  $p = 0,2$ ), ma viene invece aumentata la probabilità di regressione della retinopatia del 34% rispetto al placebo (endpoint secondario predefinito,  $p = 0,009$ ).

Per quanto riguarda l'educazione dei pazienti, particolare interesse hanno suscitato i risultati dello studio ROMEO (Ripensare l'Organizzazione per Migliorare l'Educazione e gli Outcome) condotto in 12 centri di diabetologia italiani e presentato dalla dott.ssa Marina Trento.

Il diabete è una malattia cronica che richiede, da parte della persona che ne è affetta, l'acquisizione di nuove condotte di salute e modifiche dello stile di vita.

A partire dal 1996 è stato sviluppato e sperimentato un modello clinico-pedagogico ("Group Care") che prevede visite di educazione terapeutica per gruppi, con approccio di tipo sistemico in alternativa alla tradizionale visita diabetologica individuale. Si è così costruito un percorso clinico-educativo e assistenziale che si è dimostrato capace di stabilizzare il compenso metabolico, migliorare la qualità di vita e l'acquisizione di nuove condotte di salute.

Il progetto ROMEO, iniziato nel dicembre '99 e terminato nell'agosto del 2007, ha definito un percorso di trasferibilità e riproducibilità del modello della *Group Care* in altre strutture diabetologiche. Degli 815 pazienti arruolati nello studio, seguiti presso 12 centri diabetologici, 421 sono stati seguiti mediante *Group Care* e 394 mediante visite tradizionali.

Al termine dello studio, si è dimostrato che i pazienti seguiti mediante la *Group Care* migliorano il loro compenso metabolico, i livelli pressori, il colesterolo e i trigliceridi insieme alle conoscenze, alla qualità di vita e alla capacità di gestire la malattia, dimostrando la possibilità di un uso diffuso di questo approccio terapeutico nella comune routine clinica.

Attraverso il sito [www.easd.org](http://www.easd.org) è possibile accedere a tutti gli abstract dei lavori presentati durante il meeting e alle webcast delle principali sessioni congressuali.

## IV Congresso Centro Studi Ricerche – Fondazione AMD

### Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili,  
Brescia

Dall'8 al 10 ottobre si è svolto presso il centro congressi Villa Erba di Cernobbio il IV Congresso del Centro Studi Ricerche e della Fondazione dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Il filo conduttore che ha guidato le tre giornate congressuali è stata la Clinical Governance, che per definizione è un sistema di strumenti per migliorare la qualità della pratica clinica; un sistema di obiettivi, strategie, responsabilità e strumenti finalizzati ad "allineare" i processi clinici agli obiettivi di qualità e sicurezza, per migliorare gli esiti di salute in risposta a criteri di equità, accessibilità, efficacia, efficienza, appropriatezza e sostenibilità che sono richiamati nel Piano Sanitario Nazionale (PSN).

A partire dagli anni '90 in AMD si è realizzata una dimensione culturale che partendo dal bisogno di considerare la centralità della persona nel sistema di cura, ha sviluppato, in modo "anticipatorio" in risposta a questo bisogno, una serie di strumenti integrati per migliorare:

1. la *formazione* dei professionisti orientata all'integrazione multidisciplinare e multiprofessionale, con una metodologia andragogica, che privilegia l'interattività e l'empowerment, tesa a valorizzare le competenze e capacità delle persone, operatori e pazienti;
2. la *comunicazione* di informazioni scientifiche finalizzata alla loro implementazione, "attuazione sistematica", in un contesto organizzativo che per contrastare l'autoreferenzialità ha privilegiato una logica di sistema verificato;
3. l'*accreditamento* tra pari, scegliendo naturalmente di verificare i propri risultati nell'ottica del miglioramento continuo della qualità e del benchmarking;
4. la *ricerca clinica e sanitaria*, in modo strutturato e controllato, attraverso l'utilizzo delle proprie competenze.

Per logica conseguenza, in risposta a questi requisiti, AMD ha sviluppato un assetto organizzativo basato sul concetto di team working: gruppi di diabetologi che lavorano su precisi mandati finalizzati a specifici risultati e obiettivi per realizzare la propria vision, che è quella di valorizzare la centralità dello specialista, formato e qualificato, nella gestione della complessità della cura della malattia cronica.

L'atteggiamento culturale anticipatorio e innovativo di AMD si è concretamente rispecchiato nella Clinical Governance, e oggi mette AMD naturalmente al passo con i tempi della programmazione sanitaria del nostro Paese.

Da questo contesto è nato il programma scientifico di questo Convegno, che si è posto come obiettivo formativo principale quello di declinare il concetto di Clinical Governance in Diabetologia.

Durante il Convegno è stato favorito il confronto su vari aspetti professionali in ambito di Clinical Governance, confrontando l'esperienza americana, illustrata della prof.ssa G. Imperatore, del *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta, con quella italiana commentata dalla dott.ssa M. Maggini, dell'Istituto Superiore di Sanità.

Sono stati fatti conoscere i prodotti realizzati da AMD e dai vari gruppi in staff e la logica con cui sono nati e sono integrati nell'obiettivo della Clinical Governance della malattia diabetica. Infine è stato fornito ai partecipanti un aggiornamento sulle principali novità scientifiche in campo diabetologico.

Le diapositive dei principali interventi possono essere visionate accedendo al sito [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).

#### CORRISPONDENZA

ANTONIO CIMINO  
[cimino@spedalicivili.brescia.it](mailto:cimino@spedalicivili.brescia.it)

## Dall'élite della Qualità alla Qualità per tutti

### 25° Congresso Nazionale della SIMG

#### Firenze, 20-22 novembre 2008

Dopo 3 giorni di intensa attività scientifica e politica, la SIMG chiude il suo 25° Congresso Nazionale con una serie di importanti proposte operative a sostegno della tesi che vede sempre più la Medicina Generale (MG) assumere un ruolo da vera protagonista e giocare una partita decisiva in risposta alla trasformazione del sistema sanitario e alla mutata domanda di salute dei cittadini.

Nasce innanzitutto il primo *osservatorio per lo studio dei farmaci innovativi*. L'osservatorio avrà l'obiettivo di dar vita a un nuovo rapporto tra MG e farmaci innovativi, che oggi rispondono a una logica esclusivamente specialistica. È una sfida, ma – come ha affermato il presidente Claudio Cricelli nel lanciare l'iniziativa – “i Medici di Medicina Generale (MMG) hanno l'intelligenza e la creatività per farsi carico di questa prova e di vincerla. Del resto, senza l'impegno della MG il rischio reale è che l'intero sistema del farmaco ‘salti’. Nel 2015 avremo solo farmaci generici e farmaci costosi e il mondo cambierà in modo significativo”. La nascita dell'osservatorio, che avrà sede a Firenze, risponde allo scenario che si sta delineando: malattie croniche, come diabete e ipertensione, assorbiranno poche risorse per trattare il singolo individuo. Invece, altre malattie, come quelle oncologiche, richiederanno grandi risorse. Si vuole, inoltre, lanciare un preciso messaggio alle aziende del farmaco: occorre pensare a un'informazione medico-scientifica rivolta ai MMG anche per quei farmaci innovativi o sottoposti a piano terapeutico da parte dello specialista, poiché i MMG non li conoscono in alcun modo nonostante i loro pazienti possano e debbano assumerli.

È già operativo, invece, il cosiddetto “servizio indicatori personali Health Search”, che ha l'obiettivo di fornire ai ricercatori facenti parte del network la possibilità di effettuare self-audit sulle proprie performance professionali attraverso l'uso di indicatori di processo ed esito. Il confronto periodico con la media dei comportamenti del gruppo di ricercatori e con specifici standard identificati per ogni indicatore dai responsabili di area clinica della SIMG dovrebbe innescare un circolo virtuoso di miglioramento continuo. In tal modo molte criticità osservate nella gestione delle patologie croniche potrebbero essere risolte o migliorate.

Entro la fine del 2009 1000 MMG potranno, infine, utilizzare il “Cruschetto della Medicina Generale”, un'utility collegata in tempo reale alla cartella clinica, che consentirà di effettuare valutazioni sui risultati di cura, di analizzare e ridurre il rischio clinico, di fare ricerca clinica applicata, di gestire meglio le complessità attraverso la stratificazione dei pazienti e di analizzare i costi, prospettando percorsi di cura capaci di ottimizzare le risorse umane ed economiche. In tal modo si dovrebbe realizzare un vero e proprio progetto di clinical governance, da anni auspicato da SIMG.

Nel programma congressuale è stato dedicato, come sempre, un ampio spazio per le comunicazioni relative alle attività scientifiche dei soci e di quanti sviluppano attività di interesse per la MG.

L'area metabolica, in particolare, è stata coinvolta in numerose sessioni: sulla gestione delle dislipidemie, sull'uso ed effetti sulla salute degli alimenti funzionali, nel progetto “Entriamo in sintonia” per la promozione del benessere e degli stili di vita sani e nello studio DECOR, in corso oramai da due anni, sull'appropriata gestione del diabete mellito tipo 2 in MG.

La SIMG da anni coltiva il sogno che a tutti i MMG, in integrazione armonica con tutte le altre componenti sanitarie, si guardi come a un'élite di professionisti capaci di esprimere elevati standard di qualità nella presa in carico della salute dei cittadini.

Il desiderio, ben sintetizzato nel titolo del congresso, è che tale risultato sia possibile non solo per un piccolo (sia pur già numeroso) gruppo di MMG, ma che la qualità sia praticata e alla portata di tutta la Professione.

**Gerardo Medea**

Area Metabolica SIMG Brescia

**CORRISPONDENZA**

GERARDO MEDEA

medea.gerardo@simg.it

## I farmaci equivalenti (generici) sul web

**Paola Maria Mandelli**  
Medico di Medicina Generale,  
Area Farmaco SIMG Pistoia

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



Sito che offre un panorama completo sul farmaco generico, dalle informazioni generali alle differenti norme legislative in Italia e in Europa, sulla brevettabilità, a un'analisi comparativa tra i vari paesi.

<http://www.assogenerici.org/newsite/>



**CORRISPONDENZA**

PAOLA MARIA MANDELLI  
mandellip@gmail.com

**MEDIA**

Sito dell'associazione che raccoglie le aziende produttrici di farmaci equivalenti.

Oltre alle note informative sui FE, offre un'ampia rassegna stampa (con obbligo di iscrizione e conseguente password di accesso) e collegamenti con tutti i più importanti siti sui farmaci equivalenti. Ampia informazione su Congressi e media inerenti. Scadenze Brevettuali, Centro Studi, FAQ.

### <http://www.formulariopharm.it/>



Sito creato per promuovere la *collaborazione fra azienda e protagonisti del sistema farmaceutico* a favore dello sviluppo dei farmaci equivalenti. Uno strumento che offre informazioni, servizi e strumenti creati per contribuire alla comprensione delle dinamiche che regolano questo mercato e facilitare la gestione e l'utilizzo dei farmaci equivalenti. All'interno interessanti sezioni aperte a tutti e sezioni alle quali si accede richiedendo password. Diretto a farmacisti ma anche a medici e operatori industriali del settore.

### <http://www.genericodiquality.it/cont/home/0704/1801/hp.asp>



### <http://www.equivalente.it/>

Sito rivolto anche ai non addetti ai lavori che dà l'opportunità di un'informazione semplice: su equivalenti in commercio; gli equivalenti in Europa, gli equivalenti in Italia, l'esperto risponde, FAQ.

### <http://www.medicinaliequivalenti.it/index.asp>



Sito rivolto ai medici con simulazioni cliniche, pubblicazioni scientifiche su farmaci, oltre a notizie di attualità sui farmaci equivalenti, notizie di attualità, principi attivi, la letteratura, il mercato; rivista (archivio numeri).

### <http://www.fda.gov/cder/ob/>



Sito della *Food and Drug Administration (FDA)* che fornisce una dimensione generale dei farmaci equivalenti e del loro uso oltre alla possibilità di visionare *The Orange Book*, che contiene la lista di farmaci approvati che possono essere usati in maniera intercambiabile.

U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research; Office of Pharmaceutical Science; Office of Generic Drugs.

Drug No.	Active Ingredient	Strength	Formulation	Package
000001	001	001	001	001
000002	002	002	002	002
000003	003	003	003	003
000004	004	004	004	004
000005	005	005	005	005
000006	006	006	006	006
000007	007	007	007	007
000008	008	008	008	008
000009	009	009	009	009
000010	010	010	010	010

*Electronic Orange Book*: lista dei farmaci equivalenti che possono essere utilizzati in sostituzione di *brand-name*; i farmaci "sostituibili e intercambiabili fra loro" sono elencati in una pubblicazione federale: *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*, conosciuta come *The Orange Book*.

[http://www.agenziafarmaco.it/INFO\\_SPER\\_RIC/bollettino3\\_08\\_002.html](http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/bollettino3_08_002.html)



Sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dove è disponibile on line la lista aggiornata di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 ottobre 2008 e comprensivi della riduzione ai sensi della determinazione AIFA 3 luglio 2006 e dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006 e dell'art. 9 comma 1 della legge 28 febbraio 2008 n. 31.



Pagina web dedicata alla prima campagna di comunicazione promossa dall'AIFA, riguarda prioritariamente due temi: farmaci equivalenti e corretto uso dei farmaci. Si propone di favorire la diffusione della più ampia informazione su tali temi, per sensibilizzare i cittadini sulle scelte più corrette per preservare la propria salute. Inoltre è scaricabile il Bollettino d'Informazione sui Farmaci n. 3/2008, numero speciale del Bollettino d'Informazione sui Farmaci dedicato alla pubblicazione e alla diffusione dei diversi interventi avuti nel corso del seminario dedicato ai "farmaci equivalenti", organizzato dall'AIFA il 27 marzo 2008.

Articoli:

1. Perché un numero dedicato agli equivalenti?
2. I requisiti di qualità, efficacia e sicurezza dei farmaci equivalenti
3. La qualità delle materie prime e dei prodotti finali
4. La sicurezza e l'efficacia dei farmaci equivalenti
5. La parte analitica dello studio di bioequivalenza
6. Le ispezioni delle officine di produzione delle materie prime
7. Le ispezioni dell'AIFA sui prodotti finiti
8. I controlli di qualità post-marketing
9. Le ispezioni dell'AIFA sulle sperimentazioni di bioequivalenza
10. L'attività di farmacovigilanza sui farmaci equivalenti
11. Le linee guida europee e gli standard di riferimento
12. Equivalenti nelle sotto-popolazioni fragili: il punto di vista del farmacologo
13. Bioequivalenza e biodisponibilità: criticità e approfondimenti
14. Alcune criticità nella valutazione della bioequivalenza
15. Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari
16. Farmaci equivalenti: sostenibilità della spesa e sviluppo del settore
17. Farmaci equivalenti sul territorio: il punto di vista del Medico di Medicina Generale
18. Farmaci equivalenti sul territorio: il punto di vista del farmacista
19. Farmaci equivalenti: le problematiche relative alla distribuzione intermedia
20. Farmaci equivalenti: il punto di vista dell'industria genericista
21. Farmaci equivalenti: il punto di vista dell'industria degli originatori
22. Trasparenza sulle scadenze delle coperture brevettuali: una esperienza pilota in Europa

## Consigli per il piede diabetico

Con il termine di piede diabetico si intende l'insieme delle problematiche collegate alla malattia diabetica che interessano gli arti inferiori.

Una diminuzione dell'afflusso di ossigeno ai tessuti e il danno ai nervi provoca una riduzione della sensibilità termica (minore sensibilità al caldo e al freddo) e dolorifica, cosicché il "segnale dolore", fortemente ridotto, non fa percepire in tempo al paziente l'eventuale danno al piede.

I primi sintomi a comparire sono le parestesie, cioè quelle sensazioni di "formicolio"; successivamente compaiono i difetti di sensibilità, per cui il paziente è esposto a lesioni cutanee (ulcerazioni, scottature, ferite), che possono passare inosservate e aggravarsi senza averne sensazione.

Ne consegue che anche una piccola ferita trascurata può trasformarsi in un'ulcera molto difficile da guarire.

È evidente pertanto come queste infezioni guariscano con estrema difficoltà e, se trascurate, possano evolvere verso gravissime lesioni che possono dare gangrena (putrefazione) dei tessuti e rendere necessaria, nei casi più gravi, l'amputazione dell'arto.

L'educazione alla cura del piede del paziente e dei suoi familiari rappresenta uno dei compiti principali del Medico di famiglia.

### Fai attenzione a questi segnali

- Sensazione di intorpidimento
- Formicolio dei piedi (come piccole punture di spillo)
- Dolore a riposo o di notte
- Pelle secca e/o screpolata
- Piedi freddi. Non sentire il caldo o il freddo
- Pelle bluastra, specialmente alle punte delle dita e sul bordo del piede.
- Vesciche e calli, particolarmente al tallone o sulla pianta del piede
- Dolore o crampi mentre si cammina o si salgono le scale
- Cattivo odore, prurito tra le dita
- Gonfiore ai piedi
- Ferite che non si rimarginano

Se hai anche uno solo di questi segni parlane sempre con il tuo medico curante e controllate assieme e periodicamente i piedi!

Il sistema migliore per evitare danni e prevenire i problemi è seguire una serie di consigli che con un po' di buona volontà diventano una sana abitudine.

### Segui questi consigli

- Ispeziona i piedi ed effettua brevi pediluvi (circa 5 minuti) quotidianamente, a una temperatura non superiore ai 37°C, valutabile mediante un termometro
- Utilizza un detergente a pH neutro

**Concetta Bonfiglio,  
Umberto Alecci\***

Medico di Medicina Generale  
in Formazione;  
\* Medico di Medicina Generale,  
SIMG Messina

**CORRISPONDENZA**

UMBERTO ALECCI  
umalecci@tin.it

- Asciuga delicatamente i piedi soprattutto tra le dita, con un panno morbido o con il phon
- Usa una buona crema idratante alla lanolina (NIVEA, GLISOLID) se la cute è secca, del talco se è umida
- Taglia le unghie seguendone la forma senza accorciarle troppo e smussane gli angoli mediante una limetta di cartone
- Utilizza scarpe a pianta larga, tacco medio, prive di cuciture interne
- Indossa sempre le calze, senza cuciture e larghe, e cambiale ogni giorno
- Avverti sempre il medico se individui una piccola lesione, una vescicola, o un arrossamento

### Da non fare mai

- Camminare a piedi nudi
- Utilizzare scarpe aperte che possano esporre i piedi a micro-traumatismi
- Utilizzare scarpe strette o solette che impediscano la normale traspirazione cutanea
- Trattare i calli con lamette o callifughi
- Utilizzare detergenti a base di alcol
- Applicare fonti di calore direttamente sulla cute dei piedi (borse dell'acqua calda) o avvicinarli direttamente a stufe elettriche

### Consigli su scarpe e calze

La moda è bella ma i tuoi piedi non possono permettersi arditi modelli di scarpe! Quindi scarpe comode con una buona forma che lasci sufficiente spazio al piede.

Usa calze di cotone senza cuciture da cambiare ogni giorno, evita calze di lana e ruvide, non usare scarpe senza calze. Non camminare scalzo.

Esistono industrie calzaturiere che producono scarpe proprio per i pazienti diabetici (Sanagens; Valleverde) e per chi ha già lesioni cutanee calze medicate in grado di curare la lesione per tutta la giornata.

Le scarpe vanno comprate la sera quando il piede è normalmente più gonfio e quindi si sceglie meglio una scarpa comoda.

Una scarpa nuova va usata per brevi periodi fino ad abituare il piede. Controlla se ti procurano piccole lesioni.

Non usare infradito, sandali troppo aperti, il piede va protetto anche in estate con scarpe leggere che fanno respirare i piedi.

Camminare ogni giorno con scarpe comode fa bene ma ricordati di far riposare i tuoi piedi per almeno sette ore. Sollevarli per venti minuti nella giornate non li fa gonfiare troppo.

## Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 8, 2008

### Sezione di formazione per l'autovalutazione

**Diabete e apparato respiratorio. Associazione diabete-BPCO – P. Ruggeri, U. Alecci, G. Girbino**

**1. Quali tra i seguenti effetti il diabete può determinare sull'apparato respiratorio?**

- a. maggiore declino della funzione respiratoria nel tempo
- b. ridotto controllo della ventilazione allo stimolo ipossico
- c. alterata percezione del carico inspiratorio
- d. tutte le precedenti**

**2. In che modo i corticosteroidi possono intervenire nel modificare la tolleranza ai glucidi?**

- a. riducendo il legame dell'insulina al suo recettore e inibendo quindi l'*uptake* di glucosio negli adipociti e negli epatociti
- b. aumentando la gluconeogenesi a livello epatico e renale
- c. aumentando il glucagone
- d. tutte le precedenti**

**3. La presenza di diabete in un paziente affetto da BPCO riacutizzata:**

- a. aumenta la mortalità
- b. aumenta la possibilità di ricovero
- c. aumenta la degenza media
- d. tutte le precedenti**

**4. Quali tra i seguenti meccanismi possono essere implicati nell'associazione diabete-BPCO?**

- a. alterazione dell'immunità cellulo-mediata
- b. presenza di un'inflammatione sistemica con interessamento dei linfociti Th2, eosinofili e IL-4
- c. presenza di un'inflammatione sistemica con interessamento dei linfociti Th1, IL-6 e TNF- $\alpha$**
- d. nessuna delle precedenti