



ISSN 2037-6618



**Società Italiana di Medicina Generale**

Volume **undici** Numero **due** Giugno **duemilaundici**



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



## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

### Direttori Scientifici

*A. Arcangeli, G. Medea*

### Comitato di Redazione

*U. Alecci, A. Di Benedetto, A. Ozzello, M. Passamonti*

### Presidente AMD

*S. Gentile*

### 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 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

### Marketing Dept 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

### Ufficio Editoriale

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

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

## Editoriale

Piano sanitario nazionale 2011-13: riflessi nella gestione dei pazienti nei rapporti medico di medicina generale-diabetologo

*A. Ozzello*..... 53

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

### Aggiornamento

La malnutrizione "per difetto": un problema sottostimato?

*M.L. Amerio, G. Ventriglia* ..... 55

### Pratica professionale

Fegato e diabete

*R. Marzocchi, A. Mazzotti, G. Marchesini* ..... 63

### Governo clinico

Dall'assistenza al singolo paziente alla performance complessiva del centro: l'uso dei *reminders* per il miglioramento della qualità della cura

*I. Meloncelli, C.B. Giorda, L. Monge, M.C. Rossi* ..... 69

### Caso clinico

Malnutrizione. Un caso clinico

*G. Ventriglia, M.L. Amerio* ..... 72

## Report Congressi e Convegni

6<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes & Pregnancy

*A. Di Benedetto*..... 75

## Una pagina per il paziente

La circonfenza addominale

*M. Passamonti*..... 77

## Notizie dal mondo del farmaco

Effetti cardiovascolari del GLP-1

*A. Avogaro* ..... 78

Farmaci ed eccipienti: il caso della metformina

*A. Catapano*..... 85

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 1, vol. 11, 2011 ..... 89

## NORME REDAZIONALI

**MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche** è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana 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 confermato 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, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- titolo del lavoro
- parole chiave (dove richiesto)
- riassunto (dove richiesto, non più di 200 parole)
- nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
- il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze
- la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);
- titolo e didascalie delle tabelle e delle figure
- bibliografia
- eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte)

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.

**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.

**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 tre 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, editors. *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; è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacineditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

**Testo:** software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; *nome del/i file:* 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 € 60,00; estero € 45,00. Questo fascicolo € 25,00. Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) - Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 - E-mail: info@pacineditore.it - http://www.pacinieditore.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:* Rossano Calabro

Finito di stampare nel mese di maggio 2011 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A

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

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.

# Piano sanitario nazionale 2011-13

## Riflessi nella gestione dei pazienti nei rapporti medico di medicina generale-diabetologo

**Alessandro Ozzello**

S.S.V.D. Diabetologia e Malattie Metaboliche; O.O.R.R. Riuniti di Pinerolo (TO), ASL TO 3

**PAROLE CHIAVE**

Piano Sanitario Nazionale • Gestione integrata del diabete • Lea

**CORRISPONDENZA**

ALESSANDRO OZZELLO  
aozzello@asl10.piemonte.it

### Introduzione

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2011-13<sup>1</sup>, approvato a gennaio, illustra la strategia dello stato per assolvere alla tutela della salute, descrive gli indirizzi e le priorità per rispondere ai mutamenti demografici, epidemiologici, e alle patologie rilevanti, spiega la gerarchia multilivello e le “regole” della governance economica per programmare l'erogazione dell'assistenza, da parte delle regioni, e traccia una serie di azioni per lo sviluppo del sistema, il monitoraggio, l'appropriatezza e l'uniformità dei Lea.

Le “regole” sono riferite al Patto della Salute 2009, col quale stato e regioni hanno concertato l'accordo, economico finanziario e programmatico sulla spesa e la programmazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), finalizzato a migliorare la qualità dei servizi, promuovere l'appropriatezza delle prestazioni e garantire l'unitarietà del sistema in ogni azienda sanitaria.

Per realizzare tutto questo il PSN esprime un disegno per ammodernare il SSN, alla luce delle direttive europee in tema di libera circolazione dei cittadini e delle cure e del federalismo sanitario e fiscale, considera le criticità, tra cui la carenza di medici, entro il 2018 ne mancheranno 22 mila, e espone le scelte: miglioramento e potenziamento della prevenzione (P.N. Prevenzione 2010-12), riorganizzazione delle cure primarie, promozione e diffusione, nei servizi sanitari, della governance clinica, della qualità e della sicurezza dei pazienti.

Il documento, alla luce di queste scelte e nell'ottica di ridurre i costi dell'ospedalizzazione, esprime come obiettivi prioritari: l'equità di trattamento e di accesso ai servizi, tramite la semplificazione burocratico-amministrativa e privilegiando i Punti di unificati di accesso; la tutela e la cura delle persone più deboli: dai disabili agli anziani non autosufficienti, ai portatori di patologie psichiatriche, di dipendenza; la diffusione delle cure palliative e della terapia per alleviare il dolore; una gestione più efficiente dei servizi sanitari, eliminando liste di attesa, anche attraverso la predisposizione di “percorsi facilitati” per le cronicità. Infine propone come soluzioni: il potenziamento dei sistemi di rete nazionali e sovregionali (sia per problemi clinici: malattie rare, trapianti, ecc., che per la comunicazione di dati: ICT (Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione), fascicolo sanitario, e-prescribing, ecc.); la diffusione e il consolidamento dell'integrazione sociosanitaria; la promozione del ruolo del cittadino e delle associazioni nella gestione e nel controllo delle prestazioni del SSN; la formazione e la qualificazione del personale sanitario.

### Rapporti tra Medicina Generale e Specialistica Diabetologica

Nel PSN il diabete mellito (DM) è citato 14 volte, descritto come “malattia cronica prevenibile” (e il tipo 1?) nei capitoli relativi ai problemi della nutrizione, delle malattie cardiovascolari e dell'obesità, e come “uno dei principali problemi organizzativi dei sistemi salute internazionali” in uno specifico paragrafo sull'assistenza.

Il PSN afferma che “la sfida di una moderna cura della malattia è la gestione del Percorso Assistenziale” e propone la “messa a punto di prototipi di clinical governance” e “la ricerca di percorsi organizzativi che diminuiscano il più possibile l'incidenza di eventi acuti o complicanze invalidanti”.

Con sei verbi “sostenere, promuovere, identificare, migliorare, prevenire, ritardare, ridurre” suggerisce le “mosse” per cogliere una serie di obiettivi, declinati in dieci punti (Fig. 1), per migliorare l'efficienza dell'assistenza erogata, dalla medicina di base e dalla specialistica, a livello distrettuale.

- Omogeneizzare ed implementare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione dell'assistenza
- Migliorare la conoscenza circa la prevenzione, la cura e il trattamento del diabete attraverso l'informazione, la formazione, l'educazione, lo sviluppo della ricerca sia di base che clinica
- Prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia diabetica ed identificare precocemente le persone a rischio o con diabete
- Ridurre le complicanze e la morte prematura nelle persone con DM di tipo 1 e di tipo 2
- Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione a quelle in condizioni di fragilità e vulnerabilità socio-sanitaria
- Assicurare la diagnosi e l'assistenza per le donne con diabete gestazionale e raggiungere outcome materni e del bambino nel diabetico pregravidico equivalenti a quelli delle gravide non diabetiche
- Migliorare la qualità di vita e della cura per le persone con diabete in età evolutiva
- Migliorare la capacità del Sistema Sanitario nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate
- Sviluppare l'empowerment dei pazienti e delle comunità
- Sostenere e promuovere idonee politiche di intersectorialità

**Figura 1.** Obiettivi per il diabete, Piano Sanitario Nazionale 2011-13.

## Dove siamo?

Nella cura delle persone e del DM tipo 2 siamo “avanti e in linea” con il PSN e con il PNP10-12, grazie alla Gestione Integrata e al PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) del diabete che punta su: “programmi centrati sulla persona, documentati per la valutazione degli esiti, orientati a rallentare le complicanze e a gestire le fasi di acuzie”, presa in carico e empowerment del paziente.

## Considerazioni conclusive

La pandemia del DM tipo 2 può essere contenuta con progetti di prevenzione primaria; nel PSN c'è l'indicazione a iniziative di “screening selettivo” e a politiche intersettoriali.

La Medicina Generale e la Specialistica Diabetologica devono disegnare piani “globali” dalla prevenzione all'assistenza del DM, con obiettivi condivisi (es. screening e diagnosi precoce del DM o del piede: riduzione ricoveri) e ben tracciati sulle nostre reali attività che continueranno a essere un bisogno per i pazienti, ma potrebbero non essere più ritenute un'offerta appropriata secondo i metodi di valutazione in progress, e proporre soluzioni sostenibili alla rimborsabilità delle prestazioni correlate alla prevenzione primaria. Per ottenere questi risultati bisogna “allargare il team”, a settori come il volontariato, la farmacia, ecc., anche per mediare le carenze di medici, identificare indicatori di performance del “team allargato”, (risultati-attività-costi) ben calibrati sugli esiti, non solo sui target terapeutici<sup>2</sup>, per rendere visibile il “valore aggiunto dell'offerta” cui concorrono i vari attori del PDTA, che è la cura per la riduzione di ricoveri evitabili, e evitare che esso venga semplicemente visto come un “pacchetto di costi riducibili”.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> <http://www.salute.gov.it/programmazioneSanitariaELea/programmazioneSanitariaELea.jsp>
- <sup>2</sup> Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, et al. *Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom interrupted time series study.* BMJ 2011;342:d108.

## La malnutrizione “per difetto”: un problema sottostimato?

**Maria Luisa Amerio\***  
**Giuseppe Ventriglia\*\***

\* Direttore SC di Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Cardinal Massaia Asti, ASL AT; \*\* Medico di Medicina Generale, Pinerolo (Torino)

### PAROLE CHIAVE

Malnutrizione • MUST • MNA

### CORRISPONDENZA

MARIA LUISA AMERIO  
amerio@asl.at.it

GIUSEPPE VENTRIGLIA  
beppe@dag.it

### Riassunto

La malnutrizione “per difetto” può interessare fasce anche ampie della popolazione, specie in alcune categorie quali gli anziani fragili (specie se allettati o con lesioni da decubito) ed i portatori di patologie croniche, neurologiche o neoplastiche o che vengono sottoposti a trattamenti chirurgici o terapie antitumorali o radianti. È fondamentale l'identificazione dei soggetti a rischio, operazione che può essere effettuata rapidamente con strumenti semplici ma efficaci e validati quali il *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) ed il *Mini Nutritional Assessment* (MNA) nella sua versione semplificata.

### Definizione di malnutrizione

Condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra i fabbisogni, gli introiti e l'utilizzazione dei nutrienti e tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità di vita. Esiste una malnutrizione “per eccesso” o “sovranutrizione” (sovrappeso-obesità) ed una malnutrizione “per difetto” o “sottonutrizione” che può manifestarsi in più forme: una con deficit prevalentemente energetico (tipo marasma), un'altra con deficit prevalentemente proteico (tipo Kwashiorkor) ed una mista che si presenta con le due caratteristiche precedenti e che è la più frequente.

### Diffusione della malnutrizione: malati e non solo

La malnutrizione è correlata sia a svariati stati patologici (pazienti con neoplasia, post-chirurgici, con varie forme di insufficienza d'organo, malattie neurologiche degenerative e progressive) sia a condizioni di particolari fragilità quali quelle che insorgono con l'incremento dell'età. Gli anziani rappresentano di fatto un gruppo ad elevato rischio di malnutrizione, senza dubbio quello più numeroso nell'ambito della popolazione che fa capo alle cure primarie. Basti considerare che in Italia la quota degli ultra-sessantacinquenni è passata dal 4% dei primi del '900 all'attuale 15% con stime in aumento (ipotesi ISTAT: nel 2030 14,4 milioni di ultra-sessantacinquenni pari al 27% della popolazione totale).

In Europa la malnutrizione è stata riscontrata tra i nuovi ammessi in Ospedale, con una frequenza variabile tra il 10 e l'80%.

Un'indagine condotta in Piemonte nel 1999 in sei Ospedali ha verificato una condizione di rischio di malnutrizione nel 35% dei pazienti all'ingresso per patologie neurovascolari (70%), neoplasie gastrointestinali (62%), patologie polmonari (50%) e cardiologiche (42%).

## Introduzione

Un problema spesso sottostimato nel nostro Paese, anche nell'immaginario collettivo, è senza dubbio la malnutrizione "per difetto" o "malnutrizione proteico-energetica".

Si tratta di una condizione che incrementa la vulnerabilità del paziente, con maggiore morbilità e mortalità in quanto lo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti è tale da determinare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità di vita a causa di diffuse alterazioni funzionali, strutturali e di sviluppo dell'organismo.

È noto che la riduzione dell'apporto proteico determina una serie di conseguenze negative che possono arrivare, quando la perdita del patrimonio proteico raggiunge il 70%, alla morte metabolica (Fig. 1). Nei pazienti affetti da patologie trattate a domicilio o in ospedale, la malnutrizione – vera e propria "malattia nella malattia" – è responsabile di un globale aumento della vulnerabilità, dell'aumento delle complicanze, insufficiente risposta alle terapie, ridotta risposta immunitaria, ritardo dei processi di cicatrizzazione, compromissione globale della funzione di organi ed apparati, rallentamento del recupero, maggiori richieste di cura e ricoveri ospedalieri, più elevata frequenza di riammissioni in ospedale, ecc.

## Chi sono i soggetti a rischio di malnutrizione

In Europa i dati di prevalenza della malnutrizione variano molto a seconda dei criteri utilizzati per riconoscerla, ma si presenta in media nel 35% dei nuovi ammessi in ospedale (range 10-80%) e in genere va incontro ad un aggravamento nel corso del ricovero.

Per l'Italia citiamo i dati ricavati da uno studio policentrico condotto in Piemonte nel 1999 dalla Rete delle Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica di sei grandi ospedali. Il 35% dei pazienti presentava all'ingresso una condizione nota per il suo rischio di malnutrizione a causa della presenza di patologie neurovascolari (70%), neoplasie gastrointestinali (62%), patologie polmonari (50%) e cardiologiche (42%). Citiamo inoltre i dati dello studio PIMAI (*Project Iatrogenic Malnutrition in Italy*) del 2005, che ha coinvolto 13 strutture ospedaliere in 13 regioni per un campione totale di 1830 soggetti,

che ha rilevato una percentuale di soggetti malnutriti all'ingresso in ospedale del 31% (Lucchin et al. 2009).

In realtà bisogna considerare che uno stato di malnutrizione per difetto può essere osservata non solo in particolari gruppi di ammalati, piuttosto comuni (pazienti con neoplasia, post-chirurgici, con insufficienza epatica o cardiaca o renale avanzate, soggetti affetti da malattie neurologiche degenerative e progressive, e così via) ma anche in chi non è portatore di una particolare malattia ma è semplicemente un anziano fragile ovvero un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile e che può presentare problematiche socio-economiche. È ormai unanimemente accettato, infatti, che questa fascia della popolazione (attualmente pari ad un sesto circa dell'intera popolazione italiana) non solo è esposta ad elevato rischio di malnutrizione, ma è quella per la quale esiste anche l'alto rischio di non recuperare la malnutrizione una volta che si sia instaurata. Ad esempio i pazienti di età > 80 anni ricoverati in ospedale hanno una probabilità di sviluppare la malnutrizione cinque volte maggiore dei pazienti di età < 50 anni e rispondono meno al trattamento specifico.

Relativamente agli anziani istituzionalizzati un recentissimo studio condotto in Piemonte su 738 pazienti in RSA conferma l'alto rischio di malnutrizione (75%) (Pezzana et al. 2009).

I pazienti oncologici sono a rischio di malnutrizione per diverse cause: riduzione delle ingestie (anoressia, nausea, xerostomia, ageusia), malassorbimento, aumento delle richieste energetiche indotto dalla neoplasia stessa. In questi soggetti la malnutrizione oltre a rappresentare una causa di riduzione complessiva della qualità di vita, rappresenta di per sé, come si è visto prima, un rischio per la salute in generale, riduce la capacità di tollerare i trattamenti specifici, interessa trasversalmente tutto il percorso assistenziale rimbalzando dall'ospedale al territorio e dal territorio all'ospedale. La malnutrizione ospedaliera rappresenta in effetti un problema rilevante sottolineato da una risoluzione del Comitato dei Ministri della Sanità del Consiglio d'Europa del novembre 2002 "Food and Nutritional Care in Hospital".

In ogni caso le conseguenze della malnutrizione nell'anziano sono particolarmente gravi, se si considera anche soggetti anche privi di patologie rilevanti in questa condizione vanno incontro a riduzione e perdita dell'*autonomia*, alla comparsa di piaghe da decubito, a maggior rischio di cadute e di frattura, a peggioramento di eventuali patologie croniche, a maggior rischio di essere ospedalizzati, a insorgenza di depressione ed apatia e, in ultima analisi, ad un globale *peggioramento della qualità di vita*.

## Come riconoscere la malnutrizione

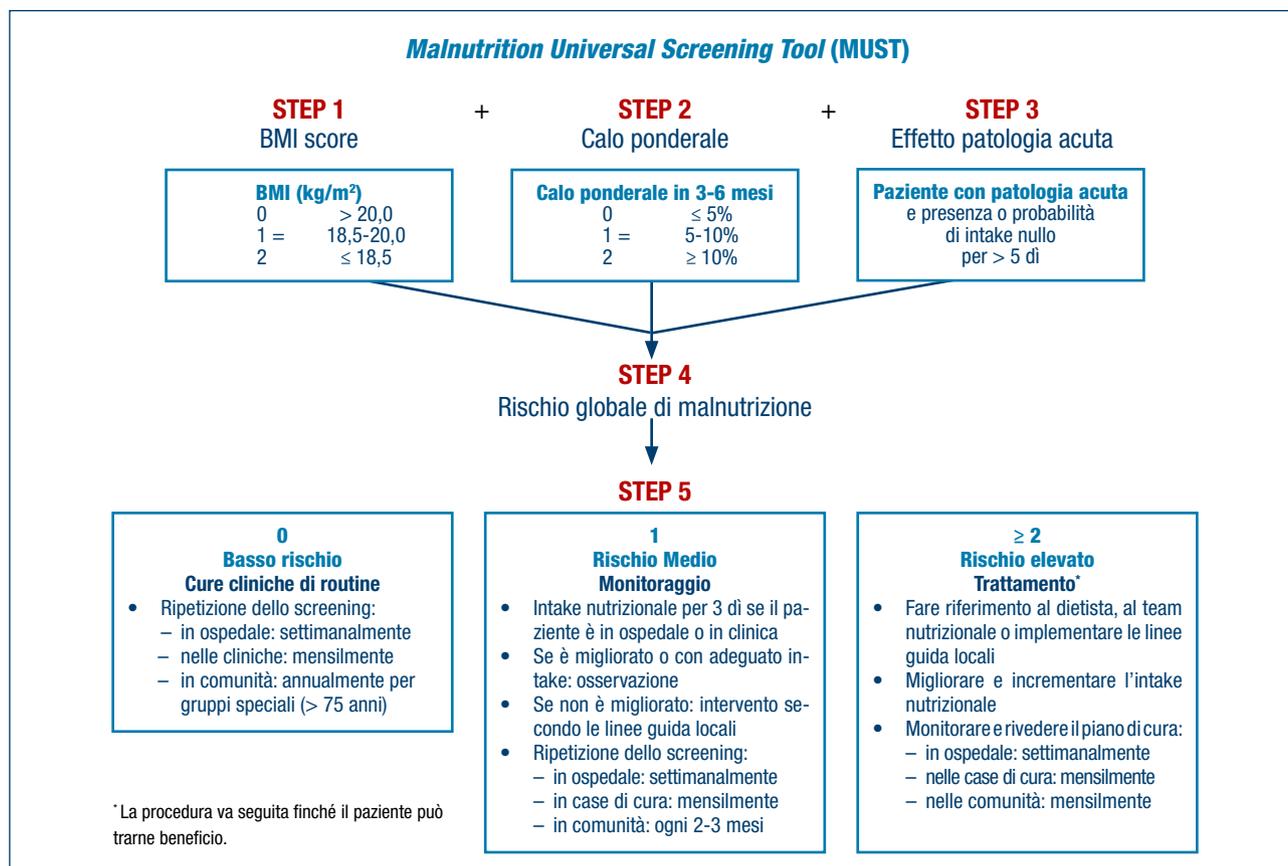
La malnutrizione non è riconosciuta e conseguentemente non è trattata in più della metà dei pazienti con rischio di malnutrizione e dati di letteratura evidenziano come il 60-70% dei soggetti con malnutrizione non viene riconosciuto all'ammissione in Ospedale (Kelly 2000). Un fenomeno legato in parte alla scarsa attenzione e sensibilità nei confronti di questo problema in parte alle difficoltà di identificazione del paziente malnutrito.

Si tratterebbe in sostanza di applicare un approccio in due tappe: a. identificazione dei soggetti a rischio di malnutrizione o già malnutriti;



**Figura 1.**

Le conseguenze della malnutrizione per ridotto apporto proteico.

**Figura 2.**

Il *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST).

b. prevenzione e/o trattamento precoce della malnutrizione.

Gli strumenti di screening devono essere semplici, economici, accessibili, accurati, efficienti, validati e affidabili.

Nel 2002 l'*Education and Clinical Practice Committee* dell'ESPEN (*European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) ha elaborato il documento *ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002* con lo scopo di fornire linee guida in merito all'intercettazione del rischio nutrizionale, attraverso strumenti applicabili a diversi contesti (comunità, ospedale, popolazione anziana) e basati su evidenze validate (Kondrup et al. 2003).

Il *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) ed il *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA) sono stati identificati quali strumenti da utilizzare per lo screening dei soggetti compresi nelle categorie a rischio di malnutrizione.

Il MUST (Fig. 2), si sviluppa secondo cinque step successivi ed è molto utile per identificare gli adulti che già malnutriti o a rischio di malnutrizione. Il MUST si presta a valutazioni sia ospedaliere, sia in strutture residenziali extraospedaliere sia a domicilio.

## MUST. Step 1. Calcolo del *Body Mass Index* (Fig. 3)

- Misurare peso e altezza.
- Calcolare BMI o usare nomogramma.

- Se non è possibile misurare peso ed altezza, usare metodi alternativi o far riferimento ai valori riferiti.

Score: 0 se BMI > 20, 1 se BMI tra 18,5 e 20, 2 se BMI < 18,5.

## Altezza: misura alternativa (Fig. 4)

I dati antropometrici, quali peso e altezza, possono richiedere procedure specifiche a causa di ipomobilità e/o disabilità. L'altezza, ad esempio, può essere stimata misurando la lunghezza dell'ulna tra l'apice dell'olecrano e l'apofisi stiloide (sull'arto non dominante).

## BMI. Misura alternativa

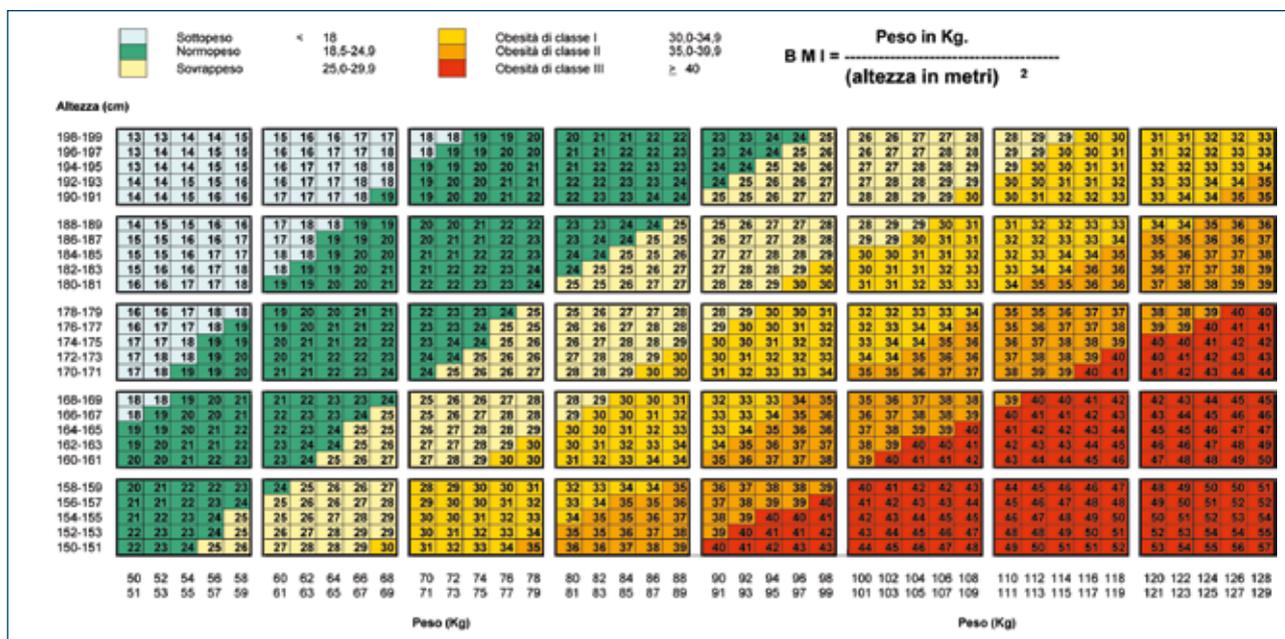
Il BMI può essere stimato mediante la misura della circonferenza del braccio al 1/3 medio-proximale (MUAC) dell'arto non dominante.

MUAC < 23,5 cm → BMI probabilmente < 20 kg/m<sup>2</sup>

MUAC > 32,0 cm → BMI probabilmente > 30 kg/m<sup>2</sup>

## MUST. Step 2. Valutazione della perdita involontaria di peso negli ultimi 3-6 mesi

Calcolare percentuale di perdita involontaria di peso negli ultimi 3-6 mesi.



**Figura 3.** Tabella degli indici di massa corporea.

Uomini (< 65 anni)	1,94	1,93	1,91	1,89	1,87	1,85	1,84	1,82	1,80	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71
Uomini (> 65 anni)	1,87	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,67
Lunghezza ulna (cm)	32,0	31,	1,0	30,	0,0	29,	9,0	28,5	28,0	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5
Donne (< 65 anni)	1,84	1,83	1,81	1,80	1,79	1,77	1,76	1,75	1,73	1,72	1,70	1,69	1,68	1,66
Donne (> 65 anni)	1,84	1,83	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,66	1,65	1,63
Uomini (< 65 anni)	1,69	1,67	1,66	1,64	1,62	1,60	1,58	1,57	1,55	1,53	1,51	1,49	1,48	1,46
Uomini(> 65 anni)	1,65	1,63	1,62	1,60	1,59	1,57	1,56	1,54	1,52	1,51	1,49	1,48	1,46	1,45
Lunghezza ulna (cm)	5,0	24,	4,0	23,	3,0	22,	2,0	21,	1,0	20,	0,0	19,	9,0	18,5
Donne (< 65 anni)	1,65	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,56	1,55	1,54	1,52	1,51	1,50	1,48	1,47
Donne (> 65 anni)	1,61	1,60	1,58	1,56	1,55	1,53	1,52	1,50	1,48	1,47	1,45	1,44	1,42	1,40

**Figura 4.** Stima dell'altezza dalla lunghezza dell'ulna.

- a. < 5% peso corporeo: normale variazione intra-individuale.
  - b. 5-10%: soggetto da valutare.
  - c. > 10% peso corporeo: perdita significativa.
- Score: a) 0; b) 1; c) 2

### MUST. Step 3. Effetto della patologia acuta sull'alimentazione

Pazienti con certo o probabile intake nullo per più di 5 giorni, +2 punti allo score complessivo.

### MUST. Step 4. Rischio complessivo di malnutrizione

Sommare i valori dello score ottenuti negli Step 1, 2 e 3.  
Score finale: 0 = basso rischio; 1 = medio rischio; ≥ 2 = alto rischio

### MUST. Step 5. Piani di cura appropriati in linea con l'organizzazione sanitaria locale

A seconda del livello di rischio di malnutrizione rilevato per il singolo paziente, si intraprendono i trattamenti opportuni, che si dif-

ferenziano a seconda che il paziente sia a domicilio o ricoverato in RSA.

0 = Basso rischio: *cure di routine*

- A domicilio: ripetere lo screening ogni mese
- In residenze assistenziali: ripetere lo screening annualmente per speciali gruppi di popolazione, ad es. >75 anni

1 = Medio rischio: *osservare*

- Aiutare con scelte alimentari/consigli dietetici
- A domicilio: documentare le ingesta per 3 giorni, ripetere lo screening mensilmente
- In residenze assistenziali: ripetere lo screening ogni 2-3 mesi

2 = Alto rischio: *trattare*

- Migliorare o incrementare l'intake nutrizionale
- Monitorare e rivedere il piano di cura
- Prevedere la consulenza di personale specializzato.

### Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA)

L'Education and Clinical Practice Committee dell'ESPEN, nel documento *Guidelines for Nutrition Screening* del 2002, indica come metodo specifico per la popolazione anziana il *Mini Nutritional Assessment (MNA)*.

Scopo di questo strumento è di identificare la malnutrizione e il rischio di svilupparla negli anziani ricoverati in strutture di riposo, in case di cura ed in ospedale.

Il suo valore predittivo è stato valutato dimostrandone l'associazione con outcome negativi in termini di salute e di mortalità e con un più alto numero di visite presso il Medico di Medicina Generale.

La compilazione del *Mini Nutritional Assessment Short Form* richiede meno di 10 minuti e la sua praticabilità è stata dimostrata dal suo impiego in un ampio numero di studi.

Le aree di indagine (Fig. 5) sono sei:

1. valutazione dell'eventuale riduzione dell'intake nutrizionale nei precedenti 3 mesi a causa di una perdita di appetito, difficoltà digestive, difficoltà di masticazione, disfagia;
2. ricerca della presenza di calo ponderale durante l'ultimo mese;
3. presenza di stress fisico o malattia acuta nei precedenti 3 mesi;
4. valutazione della mobilità del soggetto (confinato a letto/poltrona; capace di alzarsi e spostarsi tra sedia e letto, ma non di uscire; in grado di uscire);
5. presenza di problemi neuropsicologici (demenza o depressione);
6. valutazione del BMI.

### Il Mini Nutritional Assessment

Si può peraltro far ricorso al *Mini Nutritional Assessment* nella sua forma completa, vero e proprio strumento utile anche per la valutazione nutrizionale in quanto include domande relative ad aspetti fisici e mentali che frequentemente possono essere problematici nell'anziano (Fig. 6).

Initial Mini Nutritional Assessment (MNA)	
<b>A</b>	<b>L'intake nutrizionale è diminuito nei precedenti 3 mesi a causa di una perdita di appetito, difficoltà digestive, difficoltà di masticazione, disfagia?</b> 0 = perdita severa dell'appetito 1 = perdita moderata di appetito 2 = nessuna perdita di appetito
<b>B</b>	<b>Calo ponderale durante l'ultimo mese?</b> 0 = calo ponderale > 3 kg 1 = non è noto 2 = calo tra 1 e 3 kg 3 = nessun calo ponderale
<b>C</b>	<b>Mobilità:</b> 0 = confinato a letto o sulla sedia 1 = capace di alzarsi da letto/sedia, ma non di uscire 2 = capace di uscire
<b>D</b>	<b>Ha sofferto di stress fisico o malattia acuta nei precedenti 3 mesi?</b> 0 = sì 2 = no
<b>E</b>	<b>Problemi neuropsicologici?</b> 0 = demenza grave o depressione 1 = demenza media 2 = nessun problema psicologico
<b>F</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>):</b> 0 = BMI < 19 1 = BMI tra 19 e 20,9 2 = BMI tra 21 e 22,9 3 = BMI ≥ 23
Punteggio di screening (totale massimo = 14)	
≥ 12	Normale – non a rischio: nessuna necessità di complementare l'assessment
≤ 11	Possibile malnutrizione: continuare l'assessment

**Figura 5.**  
Il *Mini Nutritional Assessment Short Form*.

### Il Nutritional Risk Screening (NRS)

Per lo screening della malnutrizione in ambiente ospedaliero è stato proposto il *Nutritional Risk Screening (NRS)*. Come si evince dalla scheda riprodotta nella Figura 7, si parte dalla valutazione del BMI, dalla perdita di peso degli ultimi tre mesi, dalla valutazione dell'intake e dalla presenza di patologie di particolare intensità. In caso di positività, si procede alla compilazione della seconda parte del test in cui si ricerca la rapidità della perdita del peso, l'entità della riduzione delle ingesta, alla valutazione delle condizioni generali ed al tipo di problematiche di salute in atto (Fig. 7).

NESTLÉ NUTRITION SERVICES			
Cognome:	Nome:	Sesso:	Data:
Età:	Peso(kg):	Altezza:	Numero I.D.:
Completare lo screening riempiendo con i punteggi appropriati. Scrivere i punteggi dello screening. Se il punteggio totale è pari o inferiore a 11, continuare con la valutazione per calcolare l'indice di malnutrizione.			
<b>SCREENING</b>		<b>J</b> Quanti pasti completi consumi al giorno? 0 = 1 pasto 1 = 2 pasti 2 = 3 pasti	
<b>A</b> L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi 3 mesi a causa della perdita di appetito, di problemi digestivi, di difficoltà di masticazione o deglutizione? C = perdita di appetito grave 1 = perdita di appetito moderata 2 = nessuna perdita di appetito		<b>K</b> Marker dell'assunzione di proteine - Almeno una porzione di latticini (latte, formaggio, yogurt) al giorno? - Due o più porzioni di legumi o uova a settimana? - Carne, pesce o pollame tutti i giorni? 0,0 = 0 o 1 sì 0,5 = 2 sì 1,0 = 3 sì	
<b>B</b> Perdita di peso negli ultimi mesi 0 = perdita di peso superiore a 3 kg 1 = non lo sa 2 = perdita di peso tra 1 a 3 kg 3 = nessuna perdita di peso		<b>L</b> Consuma due o più porzioni di frutta o verdura al giorno? 0 = no 1 = sì	
<b>C</b> Mobilità 0 = costretto a letto o su una sedia 1 = in grado di alzarsi dal letto/sedia ma non di uscire 2 = in grado di uscire		<b>M</b> Quanti liquidi (acciaia succhi di frutta, caffè, tè, latte...) assume al giorno? 0,0 = meno di 3 bicchieri 0,5 = da 3 a 5 bicchieri 1,0 = più di 5 bicchieri	
<b>D</b> Ha sofferto di malattie acute o stress psicologici negli ultimi 3 mesi 0 = sì 2 = no		<b>N</b> Modalità di alimentazione 0 = ritiene di essere malnutrito 1 = mangia da solo con qualche difficoltà 2 = mangia da solo senza difficoltà	
<b>E</b> Problemi neuropsicologici 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza lieve 2 = nessun problema psicologico		<b>O</b> Autovalutazione dello stato nutrizionale 0 = ritiene di essere malnutrito 1 = è incerto sul proprio stato nutrizionale 2 = ritiene di non avere problemi nutrizionali	
<b>F</b> Indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) (altezza in m) <sup>2</sup> 0 = BMI inferiori a 19 1 = BMI tra 19 e 20 2 = BMI tra 21 e 22 3 = BMI uguali o superiori a 23		<b>P</b> Rispetto ad altre persone della stessa età, come considera il suo stato di salute? 0,0 = non è altrettanto buono 0,5 = non lo sa 1,0 = altrettanto buono 2,0 = migliore	
<b>Punteggio di screening</b> (massimo 54 punti)		<b>Q</b> Circonferenza a metà braccio (Mid-Arm-Circumference MAC) in cm 0,0 = MAC inferiore a 21 0,5 = MAC tra 21 e 22 compresi 1,0 = uguale o superiore a 22	
12 punti o superiore Normale - non è necessario procedere con la valutazione		<b>R</b> Circonferenza del polpaccio (Calf circumference, CC) in cm 0 = CC inferiori a 31 1 = CC pari o superiore a 31	
12 punti o inferiori Possibile malnutrizione - procedere con la valutazione		<b>Valutazione</b> (massimo 16 punti)	
<b>VALUTAZIONE</b>		<b>Punteggio totale</b> (massimo 30 punti)	
<b>G</b> Vive in un'abitazione indipendente (non in casa di cura né in ospedale) 0 = no 1 = sì		<b>Indice di malnutrizione</b> Da 17 a 23,5 punti a rischio di malnutrizione Meno di 17 punti malnutrito	
<b>H</b> Assume più di 3 farmaci al giorno sotto prescrizione medica 0 = sì 1 = no			
<b>I</b> Piaghe da decubito o ulcere cutanee 0 = sì 1 = no			
..Société des Produits Nestlé S.A., Switzerland Trademark Owners			

Figura 6. Il Mini Nutritional Assessment nella sua forma completa.

## Trattare la malnutrizione

Alla base di qualsiasi intervento per la nutrizione sta il riconoscimento dei soggetti a rischio, il che è possibile solo se nell'ambito del sistema assistenziale aumentano la sensibilità verso questo rilevante problema di salute, le conoscenze specifiche in materia ed un'efficace integrazione tra il personale operante nelle cure primarie e gli specialisti.

Si può pensare ad un percorso di complessità crescente, del

quale però i primi gradini assumono una particolare importanza per evitare che il circolo vizioso della malnutrizione porti a conseguenze di elevata gravità.

È dunque auspicabile che vengano creati e resi disponibili occasioni e strumenti formativi in grado di far acquisire a tutte le categorie di operatori sanitari le competenze necessarie per individuare i soggetti a rischio e per intervenire tempestivamente e prevenire, per quanto possibile, il progredire della perdita calorica e proteica di cui abbiamo descritto le gravi conseguenze. In effetti sapere come frazionare e modificare la composizione e la consistenza dei pasti ed usare gli alimenti ad elevata densità calorica (olio d'oliva, uova, dolci, ecc.) è fondamentale nelle prime fasi del decorso della malnutrizione.

Bisogna poi sapere come prescrivere *integratori orali* per integrare l'intake calorico, proteico o di specifici nutrienti.

Ed infine non va rimandato troppo il ricorso alla consulenza dietologica al fine di introdurre, quando necessario, i trattamenti sostitutivi, ossia la nutrizione artificiale ne e sue varianti enterale e parenterale. Terapia complessa, di grande efficacia e che può essere somministrata anche a domicilio, ma che richiede uno standard operativo di elevato livello e va quindi gestita da strutture specialistiche esperte quali le Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica.

## Bibliografia di riferimento

Amerio ML, Domeniconi D. *Dossier malnutrizione*. Rivista SIMG 2010;(5):76-83.

Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, et al. *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies*. Eur J Cancer 1998;8;34:503-9.

Committee of Ministers. *Resolution Res AP(2003)3 on Food and Nutritional care in Hospital*. Strasbourg: Council of Europe 2003.

Correia CM, Waitzberg DL. *The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis*. Clin Nutr 2003;22:235-9.

Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. *Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England*. Clin Nutr 2000;19:191-5.

Friedmann JM, Jensen GM, Smicklas-Wright J, et al. *Predicting early nonelective hospital readmission in nutritionally compromised older adults*. Am J Clin Nutr 1997;65:1714-20.

Hassen TA, Pearson S, Cowled PA, et al. *Preoperative nutritional status predicts the severity of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) following major vascular surgery*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:696-702.

Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, et al. *Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalized patients: the NutritionDay survey 2006*. Clin Nutr 2009;28:484-91.

Kelly IE, Tessier S, Cahill A, et al. *Still hungry in hospital: identifying malnutrition in acute hospital admissions*. QJM 2000;93:93-20

Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. Clin Nutr 2003;22:415-21.

Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, et al. *Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patient*. Am J Clin Nutr 2005;82:1082-9.

Lucchin L, D'Amicis A, Gentile MG, et al. *A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI (Project: Iatrogenic Malnutrition in Italy) study*. Mediterr J Nutr Metab 2009;2:171-9.

<b>Nutritional Risk Screening (NRS)</b>			
<b>1</b>	BMI < 20,5?	Sì	No
<b>2</b>	Il paziente ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	Sì	No
<b>3</b>	Il paziente ha ridotto l'intake nell'ultima settimana?	Sì	No
<b>3</b>	Il paziente è severamente malato? (esempio in terapia intensiva)	Sì	No
Sì: se la risposta è sì ad alcune domande, lo screening nella Tabella seguente è eseguito. No: se la risposta è no a tutte le domande il paziente è risottoposto a screening ad intervalli settimanali. Se il paziente è programmato per un intervento di chirurgia maggiore un piano di cura nutrizionale dovrebbe essere considerato per impedire che si associ rischio nutrizionale.			
<b>Nutritional Risk Screening (NRS)</b>			
<b>Screening finale</b>			
	<b>Stato nutrizionale</b>		<b>Severità della malattia (aumento delle richieste)</b>
<b>Assente Score 0</b>	Stato nutrizionale normale	<b>Assente Score 0</b>	Normali richieste nutrizionali
<b>Lieve Score 1</b>	Perdita di peso > 5% in 3 mesi o introduzione alimentare tra il 50-75% delle normali richieste nella settimana precedente	<b>Lieve Score 1</b>	Frattura dell'anca, pazienti cronici, in particolare con complicazioni acute: cirrotici, emodializzati, diabetici, oncologici con malattia in atto
<b>Moderato Score 2</b>	Perdita di peso > 5% in 2 mesi o BMI tra 18,5 e 20,5 + peggioramento delle condizioni generali o introduzione alimentare tra il 25-60% delle normali richieste nella settimana precedente	<b>Moderato Score 2</b>	Interventi di chirurgia addominale superiori, stroke
<b>Severo Score 3</b>	Perdita di peso > 5% in 1 mese (> 15% in 3 mesi) o BMI < 18,5 + peggioramento delle condizioni generali o introduzione alimentare al di sotto del 25% delle normali richieste nella settimana precedente	<b>Severo Score 3</b>	Lesioni alla testa, trapianto di midollo osseo
<b>Età</b>	Se ≥ 70 anni si aggiunge 1 allo score sopra		
<b>Score</b>	+	<b>Score</b>	= Total score
Score ≥ 3: il paziente è nutrizionalmente a rischio e un piano di cura nutrizionale deve iniziare. Score < 3: è necessaria una rivalutazione settimanale del paziente. Se il paziente è programmato per un intervento di chirurgia maggiore un piano di cura nutrizionale dovrebbe essere considerato per impedire che si associ rischio nutrizionale.			

**Figura 7.**  
Il Nutritional Risk Screening (NRS).

Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. *Prognostic impact of disease-related malnutrition*. Clin Nutr 2008;27:5-15

Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, et al. *Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DGR-based reimbursement and healthcare quality*. Clin Nutr 2005;24:913-9.

Pezzana A, Borgio C, Rosolin N, et al. *Survey on prevention, early screening and treatment of malnutrition in elderly homes*. Abstract of the 31<sup>st</sup> ESPEN Congress, Vienna 29<sup>th</sup> August-1<sup>st</sup> September 2009.

Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, et al. *Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients*. Transplantation 1994;57:469-72.

Pirlich M, Schutz T Kemps M, et al. *Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease*. Dig Dis 2003;21:245-51.

Pirlich M, Schutz T Kemps M, et al. *Social risk factors for hospital malnutrition*. Nutrition 2005;21:295-300.

Pirlich M, Schutz T, Norman K, et al. *The German hospital malnutrition study*. Clin Nutr 2006;25:563-72.

Rai J, Gill SS, Kumar BR. *The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty*. Orthopedics 2002;25:417-21.

Russell CA. *The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements*. Clin Nutr Suppl 2007;2:25-32.

Schneider SM, Veyres P, Pivot X, et al. *Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections*. Br J Nutr 2004;92:105-11.

Stratton RJ. *Should food or supplements be used in the community for the treatment of disease – related malnutrition?* Proc Nutr Soc 2005;64:325-33.

Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *Disease-related malnutrition. An evidence based approach to treatment*. Wallingford: CABI Publishing (CAB International) 2003.

Szczygiel B. *Hospital malnutrition in patients hospitalized in Europe and in Poland*. Polish J Food Nutr Sci 2006;15(Suppl 2):43-6.

## Sezione di autovalutazione

- 1. In quale percentuale di pazienti all'ingresso in ospedale è stato riscontrato rischio di malnutrizione?**
  - a. 5%
  - b. 15%
  - c. 25%
  - d. 35%
  
- 2. A quali conseguenze espone una malnutrizione con ridotto apporto proteico?**
  - a. perdita di massa muscolare e forza fisica
  - b. ridotta cicatrizzazione
  - c. ridotta risposta immunitaria
  - d. compromissione funzionale di cuore, fegato ed intestino
  
- 3. Il *Mini Nutritional Assessment Short Form* è uno strumento di screening nutrizionale sviluppato specificamente per la popolazione anziana. Esso considera i seguenti fattori tranne uno. Quale?**
  - a. BMI
  - b. calo ponderale involontario nell'ultimo mese
  - c. dosaggio plasmatico di albumina e transferrinemia
  - d. mobilità
  
- 4. Non tutti i pazienti adulti possono essere valutati, per peso ed altezza, in piedi e nel modo tradizionale. Quale misure tra le seguenti sono utilizzabili come strumenti alternativi per stimare tali parametri?**
  - a. misura della circonferenza del braccio al 1/3 medio-proximale
  - b. misura della lunghezza dell'ulna
  - c. misura delle circonferenza cranica
  - d. misura della plica tricipitale

## Fegato e diabete

**Rebecca Marzocchi  
Arianna Mazzotti  
Giulio Marchesini**

SSD di Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, "Alma Mater Studiorum", Università di Bologna

### PAROLE CHIAVE

Diabete tipo 2 • Cirrosi • Steatosi • Virus epatitici

### CORRISPONDENZA

REBECCA MARZOCCHI  
marzocchi@hotmail.com

### Riassunto

L'associazione tra diabete mellito, in particolare diabete tipo 2, e malattie epatiche (steatosi alcolica e non alcolica, epatite cronica ad eziologia virale, ma anche cirrosi ed epatocarcinoma) è ben documentata. L'associazione è biunivoca: il diabete e le alterazioni metaboliche che lo contraddistinguono favoriscono lo sviluppo di patologie epatiche, mentre malattie epatiche avanzate contribuiscono ad alterare il metabolismo glucidico, sia nella fase di digiuno, sia nella fase post-prandiale. In entrambi i casi si pongono problemi diagnostici, prognostici e terapeutici.

Sotto il profilo diagnostico e prognostico, il problema riguarda la natura della malattia, il suo stadio istologico e l'evoluitività. Sotto il profilo terapeutico può divenire critica la gestione farmacologica del compenso glucidico. I trattamenti farmacologici devono infatti essere condotti con farmaci rispettosi della funzionalità epatica e, possibilmente, che migliorino il quadro della steatosi e dell'insulino-resistenza quando presenti. Una dieta corretta e un'attività fisica regolare, inserite all'interno di un progetto per favorire il cambiamento dello stile di vita e il controllo del peso, sono la base del trattamento.

Quando questo non basta, occorre fare riferimento all'ampio spettro di farmaci ipoglicemizzanti, tra i quali sono da preferire la metformina ed il pioglitazone, impiegati in vari studi nel trattamento della steatosi non alcolica, l'acarbiosio, ed infine l'insulina.

Pochi dati sono pubblicati sull'efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci inibitori della DPP-4 ed incretino-mimetici. La scelta del farmaco e il target terapeutico devono essere attentamente valutati in base al grado di compenso glicemico, alla severità del quadro epatico e alla prognosi dell'epatopatia.

### Introduzione

L'incidenza del diabete mellito, e in particolare del diabete tipo 2 (DMT2), nella popolazione mondiale è in continuo aumento, in rapporto a stili di vita sempre più sedentari e comportamenti alimentari qualitativamente e quantitativamente errati. Stimare l'esatta prevalenza del diabete nel nostro Paese non è facile, per complessi problemi di rilevazione: nei primi anni la malattia è spesso asintomatica e non di rado la diagnosi viene posta nel corso di accertamenti per altre patologie o in seguito ad esami di routine. Sulla base di rilievi incrociati sul consumo di farmaci, dimissioni ospedaliere e centri di diabetologia, la prevalenza nota del diabete in Italia, riportata nell'Osservatorio ARNO-Diabete, è intorno al 5%<sup>1</sup>, valore che non considera i casi trattati con la sola dieta e i casi non ancora diagnosticati.

Una percentuale elevata di soggetti con diabete presenta elevati valori di transaminasi, indice di danno epatocellulare<sup>2</sup>, genericamente attribuiti ad una malattia epatica di natura metabolica, inquadrabile nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD). La compromissione epatica può essere severa, e la mortalità standardizzata per cirrosi nella popolazione con DMT2 seguita presso un Centro specialistico (Verona Study) raggiunge valori superiori a quelli prodotti dalla malattia cardiovascolare<sup>3</sup>.

Esiste, peraltro, anche un elevato rischio di diabete in presenza di malattia epatica. Nella cirrosi alcolica, così come nella cirrosi legata ad infezione virale, il diabete complica frequentemente il quadro clinico. Pur mancando ancora alcuni riferimenti fisiopatologici, appa-

re evidente che il virus C dell'epatite può interferire con alcuni meccanismi del "signaling" dell'insulina, producendo insulino-resistenza e diabete<sup>4</sup>. In queste condizioni l'epatite cronica anti-HCV positiva si associa ad un elevato rischio di diabete anche nelle sue forme meno avanzate, in assenza di cirrosi, ma il rischio cresce progressivamente procedendo verso questa ed il carcinoma epatocellulare (HCC)<sup>5</sup>. Nonostante i meccanismi patogenetici siano incerti, l'iperglicemia cronica del diabete potrebbe essere la causa di stress ossidativo e del danno cellulare, il cui effetto si somma agli alti livelli insulinemici e di IGF-1, associati al rischio di neoplasie<sup>6</sup>.

## Quadri clinico-laboratoristici di malattia epatica

### Alterazione degli enzimi epatici

L'elevazione delle transaminasi (ALT e AST) è un reperto molto frequente nei pazienti con DMT2, apparentemente privi di malattia a carico del fegato. Uno studio condotto su 3.701 pazienti diabetici, ha documentato un'elevazione delle ALT nel 2-24% dei pazienti<sup>7</sup>. Gli Autori avanzano l'ipotesi che queste alterazioni possano anche essere legate alla terapia ipolipemizzante (il 10-19% dei pazienti assumeva farmaci di questa classe), anche se le statine sono considerate farmaci relativamente sicuri e difficilmente danno luogo ad elevazione delle transaminasi durante somministrazione cronica, anche in soggetti con malattia epatica cronica<sup>8</sup>. In uno studio italiano, condotto su oltre 9.000 soggetti con DMT2, valori di ALT e AST superiori ai livelli di normalità sono stati documentati nel 16 e nell'8% dei casi, rispettivamente, mentre l'aumento delle GGT si riscontra nel 23% dei casi<sup>2</sup>. Queste alterazioni sono più frequenti nei maschi, aumentano col grado di obesità e con lo scarso compenso metabolico, mentre si riducono con l'età.

### Steatosi epatica non alcolica (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)

La NAFLD è una patologia epatica la cui storia naturale ed il quadro istologico è simile a quelli indotti dall'abuso di alcol, ma si sviluppa in soggetti con consumo alcolico < 20-30 g/die. La NAFLD comprende una serie di patologie che vanno dal semplice fegato grasso, alla steatoepatite non alcolica (*NonAlcoholic Steato Hepatitis*, NASH), caratterizzata dalla presenza di infiammazione, fibrosi e necrosi (Tab. I). Nel primo caso la patologia è benigna, mentre nel secondo caso la patologia può evolvere ver-

so quadri più gravi, come la cirrosi e l'HCC. La steatosi epatica riflette un alterato bilancio tra assorbimento intestinale e sintesi epatica di acidi grassi, e la loro successiva ossidazione e immissione nel circolo plasmatico. Alla base di tutto sarebbe l'insulino-resistenza (IR), anello di congiunzione con il DMT2<sup>9</sup>. L'IR promuove la lipolisi, favorisce l'aumento di acidi grassi in circolo ed il loro conseguente accumulo nel parenchima epatico. Gli acidi grassi accumulati nel fegato vengono poi ossidati dal sistema mitocondriale, con l'innescamento a catena di infiammazione, necrosi e quindi fibrosi. In questo processo evolutivo prendono parte i radicali liberi, il TNF- $\alpha$ , citochine infiammatorie e bassi livelli di adiponectina, che nei quadri evolutivi favoriscono lo sviluppo della NASH (Fig. 1).

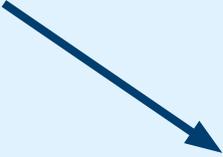
La forte associazione tra NAFLD e diabete è dimostrata dal fatto che una percentuale elevata di soggetti valutati nelle unità di epatologia o gastroenterologia per la steatosi presenta anche diabete o intolleranza al glucosio, mentre nelle coorti con diabete è la steatosi ecograficamente documentabile ad essere presente in una percentuale almeno doppia rispetto alla popolazione generale, e viene confermata nei rari casi studiati con biopsia. Il diabete costituisce un fattore di rischio per la NASH nei soggetti con steatosi, e nelle persone con diabete la presenza di NAFLD costituisce un fattore di rischio di mortalità totale e specificamente di mortalità per cause epatiche<sup>10</sup>. La mortalità nel diabete con NAFLD aumenta anche in presenza di cardiopatia ischemica e con l'aumentare dell'età<sup>11</sup>, e la NAFLD è fattore di rischio di complicanze micro- e macrovascolari<sup>12</sup>.

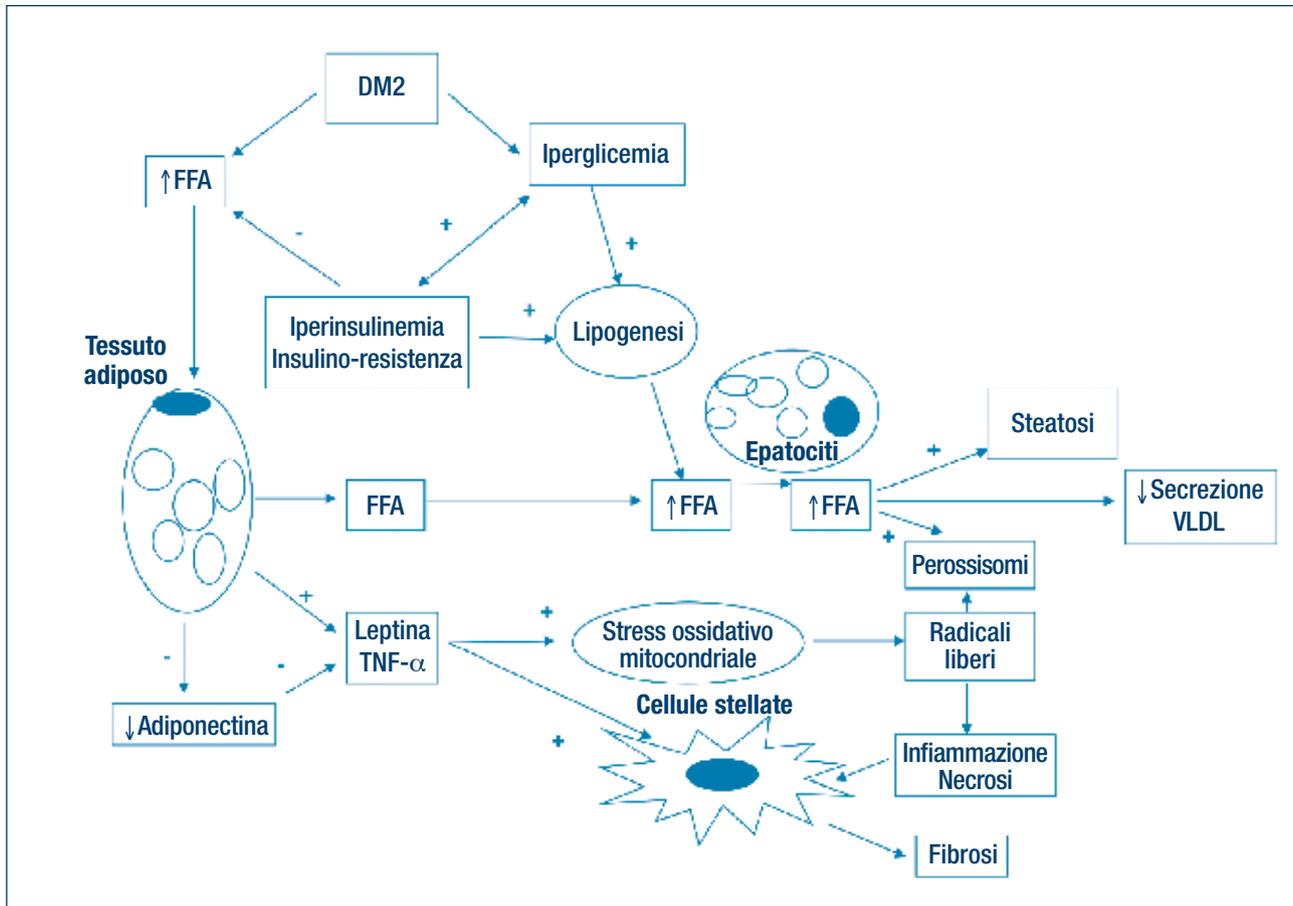
Il ruolo della patologia virale nel danno epatico del diabete è stato recentemente rivalutato in 859 soggetti con DMT2 in tre città Italiane (Torino, Bologna e Napoli, lo studio è in preparazione). La prevalenza di marcatori di infezione HBV e HCV segue un gradiente Nord-Sud, come atteso; l'indagine ha permesso di dimostrare la presenza di marcatori virali in 63 casi (7,3%), ma in 30 di questi la presenza d'infezione è stata diagnosticata solo al momento dello studio. È quindi possibile che elevati valori di transaminasi vengano frequentemente interpretati come espressione di NAFLD, ed i soggetti con diabete non ricevano così terapia antivirale adeguata.

### Cirrosi epatica

La cirrosi è un'importante causa di morte nel diabete, soprattutto in soggetti in fase avanzata di malattia. Anche in questo caso l'anello di congiunzione tra le due patologie potrebbe essere l'IR, ben documentata nella cirrosi. In uno studio trasversale su 122 pazienti con cirrosi, classificati sulla base della tolleranza gluci-

**Tabella I.** Prevalenza della NAFLD e dei suoi vari stadi evolutivi nella popolazione.

	<b>SEVERITÀ DEL DANNO EPATICO</b>	Totale NAFLD	~30%
		Fegato grasso: ~90% del totale	~27%
		NASH: ~10% del totale	~2-3%
		Cirrosi: ~5-10% della NASH	~0,1-0,2%
		Carcinoma epatocellulare: non noto	Non noto



**Figura 1.**  
Illustrazione dei processi di danno epatico nella NAFLD.

dica/diabete, la presenza del dismetabolismo non si associava a complicanze diabete-correlate, ma solo alla mortalità per cirrosi<sup>13</sup>. Il diabete nella cirrosi, pur aumentando la mortalità generale, potrebbe non provocare complicanze diabete-correlate per effetto della sua relativamente breve durata in presenza di cirrosi (per la ridotta aspettativa di vita) ed anche alle alterazioni metaboliche cirrosi-correlate, che possono proteggere dal danno vascolare (ridotti livelli pressori, ridotto numero di piastrine, ridotti livelli di colesterolo e PAI-1).

### Epatite C

Il legame tra infezione da HCV e diabete è ben noto. L'idea iniziale che i pazienti diabetici fossero maggiormente esposti al virus a causa del frequente uso di aghi – sia per la rilevazione della glicemia, sia per l'eventuale terapia insulinica – è stata parzialmente smentita<sup>14</sup>. La sieropositività per HCV è aumentata 2-7 volte nei pazienti con diabete<sup>15</sup>, mentre il virus HCV a sua volta aumenta il rischio di sviluppare il diabete, attraverso meccanismi legati all'IR, presente anche in fase precoce<sup>16</sup> ed alla fibrosi<sup>17</sup>. Dati clinici e sperimentali suggeriscono un ruolo diretto e indiretto dell'HCV sul metabolismo del glucosio, e il diabete viene considerato oggi una manifestazione extraepatica dell'infezione virale. L'effetto diretto del virus potrebbe essere riferito a due

diversi meccanismi: a) un'azione del virus o dei suoi metaboliti a livello post-recettoriale, con alterazioni nella catena di trasduzione dei segnali insulinici; b) un processo genotipo-specifico, che vede implicati i virus a genotipo 3 e 1b, con inibizione del PPAR-gamma<sup>18</sup>. L'effetto indiretto, potrebbe invece essere mediato dall'induzione, da parte del virus, dello stato infiammatorio, con liberazione di citochine pro-infiammatorie che a loro volta aumentano la IR.

### Carcinoma epato-cellulare (HCC)

L'associazione tra diabete mellito e HCC è sostenuta da diversi studi epidemiologici. Nei soggetti con diabete esiste un rischio elevato di sviluppare HCC, indipendentemente dalle infezioni virali e dal consumo alcolico<sup>19</sup>. Analogamente, in pazienti ospedalizzati il rischio di HCC è tre volte maggiore in presenza di diabete, e aumenta ulteriormente quando si associa a epatite, cirrosi e alcolismo<sup>20</sup>.

Il diabete sembrerebbe anche favorire la progressione dei quadri epatici legati ai virus HCV e HBV. Tra i pazienti HCV-positivi, quelli con diabete mostrano un rischio 3.5 volte superiore di sviluppare HCC rispetto ai non diabetici. Allo stesso modo si è dimostrato un maggior rischio di sviluppare HCC tra i diabetici HBV-positivi, ma HCV negativi<sup>21</sup>. Infine, anche il consumo di alcol si associa a un

umentato rischio di epatocarcinoma, per una relazione sinergica tra diabete e abuso di alcol nella cancerogenesi.

## Trattamento dei pazienti diabetici con epatopatia

La scelta del trattamento del diabete deve tener conto contemporaneamente della gravità del compenso glucidico e del quadro epatico. La terapia ipoglicemizzante deve così essere adattata ad ogni singolo paziente, evitando di danneggiare ulteriormente il fegato e attuando un attento monitoraggio del quadro metabolico ed epatico. A fronte di una frequente patogenesi comune, spesso le terapie ipoglicemizzanti risultano comunque favorire entrambe le condizioni cliniche (Tab. II).

Le scelte terapeutiche prevedono interventi di tipo non-farmacologico e farmacologico. Nel primo caso si fa riferimento al cambiamento dello stile di vita, mentre nel secondo ai numerosi farmaci ipoglicemizzanti presenti in commercio.

### Terapia non-farmacologica

Il cambiamento dello stile di vita è uno dei primi obiettivi da perseguire nei pazienti con diabete, che risultano spesso sedentari e in eccesso ponderale. La dieta e l'attività fisica sono finalizzati alla riduzione dell'IR, delle citochine infiammatorie e delle adipochine, fattori patogenetici comuni al diabete e all'ampio spettro delle patologie epatiche sopra trattate.

Lo stile dietetico consigliato, in assenza di cirrosi avanzata, è quello proposto dalla dieta mediterranea, il cui apporto di vitami-

ne, sali minerali e fibre si oppone al frequente stato di malnutrizione per eccesso presente nella NAFLD. Diverso è il problema di fronte a una cirrosi avanzata, nella quale ogni riduzione delle calorie deve essere sconsigliata per evitare l'aggravarsi dello stato catabolico che aggrava il danno epatico. Da sconsigliare sono comunque le diete a basso contenuto glucidico e lipidico, e quelle fortemente ipocaloriche con conseguente calo ponderale di 1-2 kg a settimana.

L'assunzione di alcol dovrebbe essere sempre evitata in presenza di epatopatia, non solo per il suo effetto tossico sul fegato, ma anche per l'alto contenuto calorico e per la possibile interazione con le sulfaniluree.

L'attività fisica, grazie al suo effetto insulino-sensibilizzante a livello periferico, dovrebbe essere praticata con regolarità, nella misura di almeno 5 sessioni a settimana, della durata di 30-40 minuti. L'attività fisica consigliata è quella di tipo aerobico, come la camminata a passo svelto o la cyclette, ma può divenire impossibile in presenza di patologia epatica avanzata.

### Terapia farmacologica

La terapia farmacologica prevede l'utilizzo di un ampio spettro di molecole ad effetto ipoglicemizzante.

Tra i farmaci ad effetto insulino-sensibilizzante, il capostipite per efficacia è sicuramente la metformina. Quest'ultima si è dimostrata particolarmente efficace sia nel migliorare il profilo glicemico, sia nel ridurre l'insulinemia e l'IR, ed infine nel migliorare il quadro glucidico, insulinemico e quello istologico dei pazienti affetti da NAFLD<sup>22</sup>. La metformina, grazie ad un suo effetto anti-

**Tabella II.** Gestione clinica della malattia epatica nel diabete.

<b>1.</b>	<b>DIAGNOSI</b>
a.	Valutazione dei marcatori virali
b.	Valutazione periodica delle transaminasi e dei parametri di sintesi epatica (colesterolo, albumina, attività protrombinica o INR)
c.	Valutazione ecografica della steatosi
d.	Biopsia epatica nel sospetto di danno severo o evolutivo
e.	Gastroscoopia per la ricerca di varici in presenza di cirrosi o piastrinopenia ( $< 100 \times 10^3/\text{mmc}$ )
<b>2.</b>	<b>PROGNOSI</b>
a.	Dipendente dalla severità del danno epatico e dello stadio evolutivo
b.	Dipendente dalla eradicazione dell'infezione virale se virus C positivo
<b>3.</b>	<b>TERAPIA</b>
a.	Programmare eventuale terapia antivirale secondo linee guida epatologiche
b.	Trattamento non-farmacologico del diabete (dieta ed attività fisica – evitare restrizioni caloriche eccessive in presenza di cirrosi)
c.	Trattamento farmacologico
i.	Metformina e glitazoni in assenza di cirrosi
ii.	Evitare sulfoniluree
iii.	Insulina basale o terapia intensificata in funzione dello scompenso metabolico
iv.	Target glicemico ( $\text{HbA}_{1c}$ ) in funzione della prognosi epatica

ossidante e di inibizione della crescita tumorale, ha recentemente evidenziato un ruolo protettivo nei confronti di tumori solidi, come il cancro alla prostata, al seno e al pancreas, e potrebbe essere ipotizzato un effetto favorevole anche sulla cancerogenesi epatica. Il suo utilizzo è comunque controindicato nella malattia epatica avanzata e negli alcolisti, a causa del rischio di acidosi lattica.

L'effetto insulino-sensibilizzante è la base dell'effetto terapeutico dei tiazolidinedioni, antagonisti del PPAR-gamma. Il pioglitazone è oggi l'unico farmaco in commercio di questa classe, e si è mostrato efficace nel migliorare l'insulino-resistenza, il compenso glucidico, gli enzimi epatici e il contenuto di trigliceridi nel fegato, con effetti favorevoli anche sul quadro istologico, documentati in diversi studi controllati<sup>23,24</sup>. Anche questi farmaci non dovrebbero comunque essere somministrati in pazienti con malattia epatica avanzata, indipendentemente dai valori delle transaminasi.

Molto utile potrebbe poi essere l'utilizzo dell'acarbiosio, il cui effetto si esplica esclusivamente a livello intestinale, senza particolari interazioni con le funzioni epatiche. L'acarbiosio, rallentando la digestione e l'assorbimento dei carboidrati, risulta particolarmente utile nella gestione dei picchi glicemici postprandiali e potrebbe favorire la perdita di peso nella NAFLD con obesità.

Ben poco spazio trovano nella malattia epatica i farmaci secretagoghi, ovvero le sulfoniluree e la repaglinide. La limitazione nell'uso di queste sostanze si basa non tanto sul rischio di indurre ipoglicemie – rischio particolarmente presente in quei pazienti nei quali il danno epatico e renale si sommano –, quanto per il loro potenziale effetto epatotossico.

La terapia d'elezione per i diabetici con epatopatia rimane l'insulina, nonostante il suo utilizzo si associ, come per i secretagoghi, ad un più elevato effetto mitogeno e ad un aumento di peso non favorevole nei soggetti con NAFLD. Spesso i soggetti con epatopatia avanzata richiedono dosi elevate di insulina, e il dosaggio insulinico ha bisogno di continui aggiustamenti. Da preferire sono gli analoghi rapidi, come l'insulina aspart, lispro e la glulisina, che permettono un buon controllo delle iperglicemie post-prandiali anche in chi, causa encefalopatia, necessita di una dieta ricca di carboidrati.

Tra i farmaci di nuova frontiera, gli incretino-mimetici costituiscono una possibile opzione di notevole interesse<sup>25</sup>, ma non vi sono ad oggi studi sufficienti per proporre l'uso sistematico.

## Conclusioni

L'aumentata incidenza nei Paesi Occidentali del DMT2 e delle malattie epatiche a prevalente base metabolica necessita di continui studi e scoperte. È sempre più indispensabile trovare e validare terapie che accomunino l'alta efficacia alla bassa presenza di effetti collaterali. La terapia di prima linea deve essere il cambiamento dello stile di vita, finalizzata alla perdita di peso e alla fitness cardiorespiratoria.

Qualora questo non sia sufficiente, si può fare riferimento all'ampia gamma di farmaci disponibili in commercio. Al momento la scelta farmacologica si focalizza sulla esclusione, all'interno di una stessa classe di farmaci, di quelli potenzialmente più dan-

nosi per l'una o l'altra delle patologie sopra trattate. La terapia farmacologica deve essere costruita sul singolo individuo e deve essere sempre affiancata ad uno stretto monitoraggio e ad un continuo, qualora necessario, adattamento dei dosaggi.

## Bibliografia

- Forlani G, Moscatiello S, Rossi E, et al. *Trends of drug use and economic cost of the treatment of diabetes mellitus*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011 (in press).
- Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, et al. *Prevalence of elevated liver enzymes in type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome*. J Endocrinol Invest 2008;31:146-52.
- Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes*. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:756-61.
- Moscatiello S, Manini R, Marchesini G. *Diabetes and liver disease: an ominous association*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:63-70.
- Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al. *High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury*. Diabetes Care 2004;27:1171-5.
- Pisani P. *Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies*. Arch Physiol Biochem 2008;114:63-70.
- Belcher G, Schernthaner G. *Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with Type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide*. Diabet Med 2005;22:973-9.
- Argo CK, Loria P, Caldwell SH, et al. *Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither?* Hepatology 2008;48:662-9.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance*. Am J Med 1999;107:450-5.
- Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:262-5.
- Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study*. Am J Gastroenterol 2010;105:1567-73.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. *Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008;51:1947-53.
- Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, et al. *Cardiovascular disease in cirrhosis--a point-prevalence study in relation to glucose tolerance*. Am J Gastroenterol 1999;94:655-62.
- Rudoni S, Petit JM, Bour JB, et al. *HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission*. Diabetes Metab 1999;25:502-5.
- Chen HF, Li CY, Chen P, et al. *Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients*. J Chin Med Assoc 2006;69:146-52.
- Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. *Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]*. Gastroenterology 2003;125:1695-704.
- Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. *Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C*. J Hepatol 2001;35:279-83.
- Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, et al. *Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C*. J Hepatol 2008;49:429-40.

- <sup>19</sup> El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, et al. *Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans*. Hepatology 2002;36:1439-45.
- <sup>20</sup> Adami HO, Chow WH, Nyren O, et al. *Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus*. J Natl Cancer Inst 1996;88:1472-7.
- <sup>21</sup> Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. *Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan*. Gastroenterology 2008;135:111-21.
- <sup>22</sup> Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. *A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol 2005;100:1082-90.
- <sup>23</sup> Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 2006;355:2297-307.
- <sup>24</sup> Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 2010;362:1675-85.
- <sup>25</sup> Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. *Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis*. Liver Int 2006;26:1015-7.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Qual è la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale e nel diabete tipo 2?

- a. 20 e 50%
- b. 10 e 80%
- c. 30 e 70%
- d. 5 e 90%

### 2. Quale terapia per il diabete in corso di epatopatia?

- a. stile di vita + insulina in tutti i casi
- b. stile di vita + metformina, oppure + sulfoniluree, oppure + insulina basale, a seconda del compenso
- c. stile di vita + incretino-mimetici
- d. stile di vita + metformina o glitazoni se non cirrosi. Nella cirrosi, insulina

### 3. La presenza di ipertransaminasemia nel diabete è imputabile a:

- a. infezione virale, abuso di alcol o NAFLD, a seconda del profilo biochimico e laboratoristico
- b. sempre da mettere in rapporto all'obesità
- c. sempre riferibile ad un consumo di alcol superiore a 30 g/die
- d. da riferire all'uso di statine

### 4. La terapia di elezione per la NAFLD, oltre allo stile di vita, si basa sull'uso di:

- a. insulino-sensibilizzanti
- b. astensione assoluta dall'alcol
- c. uso di sostanze antiossidanti
- d. uso di statine e/o fibrati

## Dall'assistenza al singolo paziente alla performance complessiva del centro: l'uso dei reminders per il miglioramento della qualità della cura

**Illidio Meloncelli**  
**Carlo B. Giorda\***  
**Luca Monge\*\***  
**Maria Chiara Rossi\*\*\*\***

Unità Operativa di Diabetologia,  
 Ospedale Madonna del Soccorso,  
 San Benedetto del Tronto (AP);

\* S.C. Malattie Metaboliche  
 e Diabetologia, ASL Torino 5;

\*\* S.S.V.D. Diabetologia,

A.S.O. CTO/Maria Adelaide, Torino;

\*\*\* Dipartimento di Farmacologia Clinica  
 ed Epidemiologia, Consorzio "Mario  
 Negri Sud", S. Maria Imbaro (CH)

### PAROLE CHIAVE

Cartella clinica informatizzata •  
 Qualità dell'assistenza • *Reminders*

### CORRISPONDENZA

ILLIDIO MELONCELLI  
 illidio.meloncelli@alice.it

### Riassunto

A cinque anni dal lancio dell'iniziativa Annali AMD, i tempi sono maturi per lavorare intensivamente sulla qualità dei dati registrati nella cartella clinica elettronica. Uno degli strumenti utilizzabili a questo scopo sarà quello dei *Reminders AMD*, di prossima introduzione nelle cartelle informatizzate usate in diabetologia: supporteranno il clinico durante il percorso assistenziale del paziente, sia nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici, sia nella riduzione dell'inerzia clinica e l'aderenza agli standard di cura sulla periodicità dei controlli di follow-up. Gli stessi messaggi guideranno implicitamente i clinici nella verifica dei dati inseriti in modo non codificato (ad esempio, come testo libero), migliorando il calcolo degli indicatori di qualità utilizzati, sia a livello locale sia a livello nazionale, per il monitoraggio e il miglioramento continuo dell'assistenza.

Il perfezionamento della qualità dei dati registrati, promosso da AMD, ha quindi il duplice obiettivo di garantire la gestione ottimale del singolo paziente e di potenziare il calcolo degli indicatori.

Entrambe le attività, infatti, sono ormai da intendersi come componenti normali e parallele della pratica professionale dei servizi di diabetologia inseriti nel network Annali AMD.

In tutto il mondo proliferano iniziative per il miglioramento della qualità dell'assistenza delle patologie croniche<sup>1-7</sup>. Tra queste, il diabete desta particolare interesse, visto il sostanziale incremento di casi prevalenti atteso nei prossimi anni e il concreto rischio di non disporre di risorse economiche ed organizzative sufficienti a garantire efficienza ed efficacia dei percorsi di cura<sup>8,9</sup>.

In risposta a tale problema, AMD si è attivata da anni per innescare un processo di valutazione della qualità dell'assistenza erogata dai servizi di diabetologia italiani e promuovere la cultura del miglioramento. Gli Annali AMD<sup>10</sup> sono ormai l'emblema di quanto fatto finora a livello italiano per attivare il circuito virtuoso di misura, confronto e identificazione delle aree di miglioramento dell'assistenza. Più in dettaglio, dal calcolo di specifici "indicatori di qualità", calcolati sui dati aggregati provenienti da un network di servizi di diabetologia, vengono identificati periodicamente i "livelli medi di cura" erogati a livello nazionale. In parallelo, gli stessi indicatori possono essere calcolati dal singolo servizio di diabetologia utilizzando un software, distribuito anch'esso da AMD e noto come "Software Indicatori AMD". Il regolare confronto tra la propria performance e gli standard nazionali mostrati sugli Annali AMD è diventato, quindi, lo strumento di base di cui i centri di diabetologia dispongono per evidenziare i risultati della propria assistenza e le variazioni nel tempo.

Il processo ha dato, negli anni, risultati soddisfacenti, soprattutto considerando l'aumento della quota di persone con diabete che ha raggiunto i target di HbA<sub>1c</sub>, colesterolo LDL e pressione arteriosa<sup>11</sup>.

È fondamentale sottolineare che questo articolato processo non sarebbe stato messo in piedi senza la disponibilità nei servizi partecipanti di una cartella clinica informatizzata. È ormai ampiamente documentato dalla letteratura scientifica, nonché recentemente sottolineato dai governi di vari Paesi del mondo, che elemento chiave di un'assistenza di qualità è l'informatizzazione<sup>12-14</sup>.

L'utilizzo della cartella informatizzata, infatti, garantisce una buona omogeneizzazione delle informazioni da raccogliere sul paziente e delle modalità con cui i dati vengono registrati<sup>12</sup>. Il livello di completezza e precisione con cui vengono riportate le informazioni cliniche ("bontà del dato"), al di là del raggiungimento dei target e/o dell'appropriatezza dei trattamenti prescritti, è di per sé un indice di qualità di cura.

Di fronte a un dato clinico mancante, se il database non è sufficientemente "pulito" e completo, diventa impossibile comprendere se il parametro per quel paziente non è stato misurato o semplicemente non è stato registrato, rendendo di fatto l'assistenza del paziente sub-ottimale.

Un concetto fondamentale da sottolineare è che il raggiungimento di un'adeguata qualità del dato non deve essere inteso come obiettivo fondamentale ai fini della valutazione dei profili assistenziali sui dati aggregati, ma anche – e soprattutto – come garanzia di una gestione ottimale del singolo paziente.

In questo senso AMD sta lavorando per migliorare la percezione dei clinici sulla duplice rilevanza che assume l'inserimento di dati codificati nella cartella informatizzata. Le iniziative di sensibilizzazione su questo tema messe in campo sono molteplici ed in continua evoluzione. Ad esempio, oltre alla pubblicazione del File Dati AMD 2008 – ovvero lo schema e i formati con cui devono essere riportate le informazioni –, recentemente sono stati identificati dei referenti regionali (Tutors Annali AMD) ai quali, in futuro, sarà possibile rivolgersi in caso di dubbi sulla corretta codifica delle informazioni; ma in parallelo continuano le attività di formazione e si sta provvedendo all'allestimento di materiale divulgativo su specifici aspetti legati alla registrazione delle informazioni che oggi sembrano più critiche. In prospettiva, però, l'iniziativa candidata ad essere la più utile e finalizzata al raggiungimento di un'elevata qualità del database è l'introduzione, anche in Italia, di un sistema di *reminders* sulle cartelle cliniche informatizzate diabetologiche.

L'utilizzo dei *reminders* è oggetto di studio in molti contesti sanitari<sup>15</sup>, sia in termini di efficacia clinica sia in termini di reale possibilità di implementazione tecnologica, economica e culturale.

Un gruppo di lavoro composto da Carlo Giorda, Luca Monge e Ildio Meloncelli ha ideato un sistema di supporto decisionale su computer (*Reminders AMD*) che è stato presentato al V Convegno nazionale Centro Studi e Ricerche – Fondazione AMD, tenutosi a Firenze dal 18 al 20 novembre 2010.

Allo stato attuale, AMD ha invitato i produttori delle cartelle informatizzate destinate alla pratica clinica in diabetologia all'inserimento, nei propri programmi, dei *Reminders AMD*: si tratta di una funzione opzionale che, se attivata, produrrà automaticamente una serie di messaggi automatici in grado di aiutare l'utente:

- alla sintesi dei risultati clinici ottenuti dal singolo paziente;
- alla riduzione dell'inerzia clinica del diabetologo;
- alla registrazione standardizzata dei dati ai fini dell'esportazione secondo le specifiche del File Dati AMD.

I *Reminders AMD* sono stati concepiti per permettere una rapida visualizzazione sinottica dei risultati clinici raggiunti dal singolo paziente, in modo da valutare il divario rispetto agli obiettivi. Durante la visita, verrà automaticamente prodotta una tabella ri-

assuntiva con le informazioni più recenti su HbA<sub>1c</sub>, profilo lipidico, pressione arteriosa, *Body Mass Index* e fumo di sigaretta. La tabella permetterà un facile confronto tra le date di rilevazione e le date di prescrizione delle terapie farmacologiche associate, in modo da cogliere immediatamente l'eventuale inerzia clinica. Il *reminder* mostrerà anche se e di quanto il paziente si discosta dai target impostati.

Inoltre, il sistema faciliterà la programmazione dei controlli di follow-up delle complicanze con scadenze il più possibile aderenti a quelle previste dagli standard di cura o da specifici protocolli di gestione locale.

In ogni caso i *reminders* saranno solo informativi, lasciando agli operatori ogni responsabilità decisionale.

L'intento del progetto è duplice: da una parte questo sistema potrà migliorare la gestione del singolo paziente, ma nello stesso tempo, spingendo per l'inserimento del dato codificato, potrà migliorare la misurazione degli Indicatori di qualità dell'assistenza (sia a livello delle singole strutture sia per la produzione degli Annali AMD). La visualizzazione dei *reminders* per l'assistenza al singolo paziente, infatti, potrà guidare la verifica della qualità dei dati inseriti per quel paziente. Qualora i dati clinici non siano stati registrati in formato standard (ad esempio, solo come testo libero), questi non verranno visualizzati nella tabella riassuntiva. Di fronte ad un dato mancante, in aggiunta al supporto di specifici *Alert AMD*, il medico avrà l'occasione di verificare l'origine del problema, ovvero se il dato mancante è frutto di una reale assenza di misurazione del parametro o è dovuto a una registrazione non codificata dell'informazione.

Questo sistema potrà migliorare principalmente la registrazione dei dati clinici necessari per il calcolo degli indicatori di esito finale (ovvero le percentuali di pazienti con complicanze e/o eventi cardiocerebrovascolari, in particolare retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, infarto del miocardio, ictus cerebrale, ulcera, amputazione, dialisi e cecità) che rappresentano, attualmente, la maggiore carenza dell'iniziativa e la più grande sfida per le edizioni future degli Annali AMD.

A cinque anni dal lancio dell'iniziativa, considerato il grande coinvolgimento dei centri partecipanti e la capillarizzazione delle conoscenze, i tempi sembrano sufficientemente maturi per lavorare in maniera intensiva sulla qualità del dato. I *Reminders AMD* saranno essenziali per arrivare ad un database ideale per la gestione dei pazienti e per il calcolo degli indicatori, nell'ottica comune che entrambe le attività sono ormai da intendersi come normali componenti della pratica professionale dei servizi di diabetologia del network Annali AMD.

## Bibliografia

- 1 Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, et al. *Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy*. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 2):B54-60.
- 2 Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, et al. *The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic*. *Diabetes Care* 2001;24:1815-20.
- 3 Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. *A diabetes report card*

- for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002;136:565-74.
- 4 Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, et al. *Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels*. *JAMA* 2000;284:1670-6.
- 5 Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. *Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries*. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):26-30.
- 6 TRIAD Study Group. *The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study: a multicentre study of diabetes in managed care*. *Diabetes Care* 2002;25:386-9.
- 7 EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. *Final report European Core Indicators in Diabetes project*. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2005/action1/docs/action1\\_2005\\_frep\\_11\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf)
- 8 King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- 9 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. *Nature* 2001;414:782-7.
- 10 Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al. *Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics*. *Diabetes Care* 2008;31:2166-8.
- 11 Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, et al. *AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative*. *Diabet Med* 2010;27:1041-8.
- 12 Palacio C, Harrison JP, Garets D. *Benchmarking electronic medical records initiatives in the US: a conceptual model*. *J Med Syst* 2010;34:273-9.
- 13 Webster PC. *Electronic health records a "strong priority" for US government*. *CMAJ* 2010;182:E315-6.
- 14 Jha AK. *Meaningful use of electronic health records: the road ahead*. *JAMA* 2010;304:1709-10.
- 15 Shojania KG, Jennings A, Mayhew A, et al. *Effect of point-of-care computer reminders on physician behaviour: a systematic review*. *CMAJ* 2010;182:E216-25.

## Sezione di autovalutazione

### 1. I Reminders AMD sono stati concepiti per:

- assistere il diabetologo nella scelta delle terapie più opportune
- evitare gli errori prescrittivi
- permettere una rapida visualizzazione sinottica dei risultati clinici raggiunti dal singolo paziente
- b + c

### 2. I Reminders AMD sono stati concepiti per:

- ridurre l'inerzia clinica del diabetologo
- evidenziare lo scarto tra gli obiettivi raggiunti e gli obiettivi prefissati
- a + b
- nessuno dei precedenti

### 3. L'inserimento nelle cartelle cliniche dei dati in forma codificata permette di:

- misurare gli indicatori di qualità dell'assistenza
- migliorare la gestione del singolo paziente
- esportare dati da cartelle diverse e gestirli in maniera aggregata
- tutte le precedenti

### 4. Nel data base nazionale degli Annali AMD la carenza principale riguarda:

- dati per la misura degli indicatori di processo
- dati per la misura degli indicatori di esito finale
- dati per la misura degli indicatori di esito intermedio
- dati per la misura degli indicatori di struttura

## Malnutrizione. Un caso clinico

### 1° step

Ernesto ha 78 anni. È vedovo (la moglie è morta dieci anni fa per le complicazioni di una neoplasia mammaria insorta a 50 anni).

Circa 10 anni fa ha iniziato ad avere qualche tremore ad una mano, che negli anni si è accentuato ed ha assunto la chiara connotazione di una malattia di Parkinson per la quale il neurologo ha iniziato il trattamento con levo-dopa. Nonostante questo il paziente negli ultimi tempi ha sviluppato una certa difficoltà dei movimenti e la deambulazione è divenuta gradualmente più difficoltosa con andatura a passi piccoli e lenti.

Passa in poltrona gran parte della giornata con il televisore acceso ma l'impressione è che in realtà non segua i programmi.

Vive da solo in un piccolo appartamento situato accanto a quello della figlia, sullo stesso pianerottolo, e va da lei per il pranzo. Una domestica va da lui ogni mattina, provvede alle faccende di casa e gli prepara qualcosa per la cena.

Tre mesi fa è stato in ospedale per un intervento in day hospital di cataratta con impianto di IOL.

A parte il Parkinson, soffre solo di diffusi dolori alla schiena, alle ginocchia, alle spalle ed al collo; non assume altri farmaci oltre la levo-dopa e le pastiglie di paracetamolo per il dolore.

La figlia chiama il medico perché da una settimana il padre è a letto con un po' di febbre che lei ha attribuito all'influenza (è febbraio ed in famiglia l'hanno fatta tutti).

Il medico visita Ernesto. Nulla di particolare a cuore ed addome ma, all'auscultazione toracica, rileva rantoli alla base dx e conclude per un possibile focolaio polmonare, per cui prescrive una terapia antibiotica.

La ripresa è lenta perché la settimana successiva riferisce che è senza forze e passa dal letto alla cucina senza poter fare tante attività.

Dopo un mese circa mentre passeggia nel giardino davanti a casa con la figlia, inciampa e cade; viene accompagnato in pronto soccorso Dal quale viene dimesso con diagnosi di contusione del bacino e lumbosacrale senza evidenti segni di infrazione o frattura.

Viene comunque consigliato regime di riposo con alternanza di letto e poltrona e deambulazione assistita, nei limiti concessi dal dolore.

Il paziente continua ad alimentarsi poco, cambia umore e non ha più fame. Sta a letto più di quanto non sarebbe forse necessario per il suo mal di schiena.

Dopo una decina di giorni la figlia e la domestica notano, aiutandolo a fare la doccia, un arrossamento del tallone (zona che Ernesto riferiva come facilmente dolorabile) e che il medico, consultato, riferisce ad iniziale lesione da pressione.

La figlia in tale circostanza riferisce al medico di essere molto preoccupata perché il papà mangia molto poco a pranzo e spesso anche nulla, per lo più si accontenta di un po' di minestrina in brodo a cena, inoltre beve poco.

Il medico nota che il paziente appare deperito: lo pesa e rileva che il peso attuale (59 kg) è ridotto rispetto a quello abituale riscontrato nei mesi antecedenti (66 kg circa). Calcola, considerando l'altezza (cm 171), il BMI (*Body Mass Index*) che è di 20.

Il medico a questo punto, pur riscontrando una situazione di BMI ancora accettabile, ritiene che esista un alto rischio di malnutrizione e lo comunica alla figlia.

**Giuseppe Ventriglia<sup>\*</sup>,  
Maria Luisa Amerio<sup>\*\*</sup>**

<sup>\*</sup> Medico di Medicina Generale, Pinerolo (Torino); <sup>\*\*</sup> Direttore SC di Dietetica e Nutrizione Clinica Ospedale Cardinal Massaia Asti, ASL AT

#### OBIETTIVI

- Riconoscere un soggetto a rischio di malnutrizione
- Effettuare un valutazione di primo livello dello stato nutrizionale
- Individuare l'intervento adeguato e l'eventuale opportunità di consulenza dietologica specialistica

#### CORRISPONDENZA

GIUSEPPE VENTRIGLIA  
beppe@dag.it

MARIA LUISA AMERIO  
amerio@asl.at.it

## Domande

È condivisibile questa affermazione del medico di famiglia, in presenza di un BMI ancora compreso nel range della “norma” (20-25)?

Non è bene che la diagnosi di malnutrizione sia sostenuta da specifici accertamenti laboratoristici o strumentali?

## Risposte e commenti

L'affermazione del medico di famiglia è del tutto corretta. Ernesto, pur con BMI compreso nel range della norma, presenta un calo ponderale non volontario del 10% circa instauratosi in un periodo relativamente breve (3 mesi). Egli è quindi ad alto rischio di malnutrizione. Inoltre è presente una netta riduzione delle ingesta che verosimilmente restano negli ultimi tempi al di sotto del fabbisogno proteico e calorico, considerando le abitudini pregresse.

Per quanto riguarda le alterazioni laboratoristiche, è pur vero che alcune proteine plasmatiche si correlano con lo stato nutrizionale ma in realtà non rappresentano indici specifici dello stato di nutrizione. Può essere comunque utile programmare alcuni controlli ematochimici (proteine totali ed albuminemia, per verificare

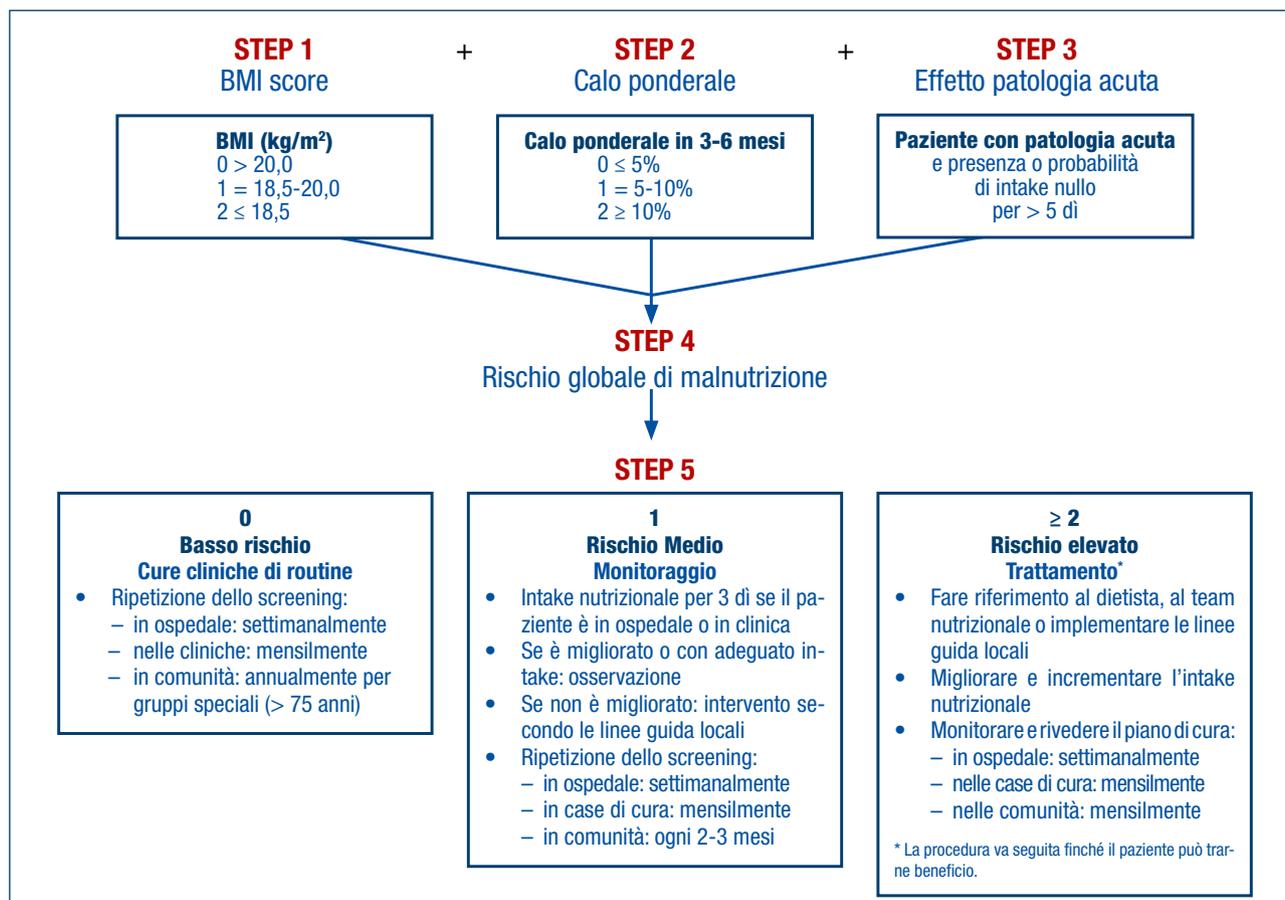
l'andamento del patrimonio proteico, ricordando che l'albumina ha un'emivita di 20 giorni) ma, se necessario, è possibile iniziare tempestivamente un intervento terapeutico correttivo senza che necessariamente siano effettuati questi controlli.

Semmai può essere utile seguire l'approccio proposto dal *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) o, meglio, dal *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA) che è stato studiato specificamente per la popolazione anziana.

Seguendo lo schema MUST si evidenzia che il rischio globale di malnutrizione di Ernesto è pari a 2 (rischio medio) con necessità quindi di impostare un controllo dettagliato come illustrato nella parte bassa della Figura 1.

Se adottassimo lo schema MNA nella sua versione semplificata (Short Form, Fig. 2), dovremmo acquisire ulteriori importanti informazioni e scopriremmo che Ernesto ha un punteggio pari a 3, quindi è verosimilmente malnutrito.

Particolarmente importante è il controllo delle lesioni da pressione che qualora dovessero peggiorare, comporterebbero un aggravamento della malnutrizione in quanto si instaura un circolo vizioso malnutrizione-lesione da pressione-malnutrizione. In questi soggetti è fondamentale garantire un corretto apporto proteico-calorico con un ottimale stato di idratazione. Attenzione che se le lesioni da pressione si estendono, esiste anche un rischio di anemizzazione.



**Figura 1.** Schema del *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST).

Initial Mini Nutritional Assessment (MNA)	
<b>A</b>	<b>L'intake nutrizionale è diminuito nei precedenti 3 mesi a causa di una perdita di appetito, difficoltà digestive, difficoltà di masticazione, disfagia?</b> 0 = perdita severa dell'appetito 1 = perdita moderata di appetito 2 = nessuna perdita di appetito
<b>B</b>	<b>Calo ponderale durante l'ultimo mese?</b> 0 = calo ponderale > 3 kg 1 = non è noto 2 = calo tra 1 e 3 kg 3 = nessun calo ponderale
<b>C</b>	<b>Mobilità:</b> 0 = confinato a letto o sulla sedia 1 = capace di alzarsi da letto/sedia, ma non di uscire 2 = capace di uscire
<b>D</b>	<b>Ha sofferto di stress fisico o malattia acuta nei precedenti 3 mesi?</b> 0 = sì 2 = no
<b>E</b>	<b>Problemi neuropsicologici?</b> 0 = demenza grave o depressione 1 = demenza media 2 = nessun problema psicologico
<b>F</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>):</b> 0 = BMI < 19 1 = BMI tra 19 e 20,9 2 = BMI tra 21 e 22,9 3 = BMI ≥ 23
<b>Punteggio di screening (totale massimo = 14)</b>	
≥ 12	Normale – non a rischio: nessuna necessità di complementare l'assessment
≤ 11	Possibile malnutrizione: continuare l'assessment

Figura 2.

Il Mini Nutritional Assessment Short Form.

## Domande

In un soggetto come Ernesto quale potrebbe essere il trattamento nutrizionale più indicato e attuabile a domicilio?

È indispensabile l'attivazione di una consulenza specialistica?

## Risposte e commenti

Poiché Ernesto non ha impedimenti oggettivi ad un'alimentazione orale (ad esempio disfagia o nausea o vomito incontrollabili o alterazioni anatomiche del tratto digerente), è indicata la prescrizione di integratori proteico-calorici da assumere per via orale, indicati per migliorare le ingesta nei pazienti che non coprono i fabbisogni nutrizionali esclusivamente con gli alimenti.

Vi è infatti una forte evidenza (grado A) a sostegno della raccomandazione circa la supplementazione orale per os al fine di garantire l'assunzione di energia, proteine e micronutrienti, mantenere o migliorare lo stato nutrizionale e ridurre il rischio di mortalità nei pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione. Inoltre è stato dimostrato che gli integratori ricchi in proteine possono ridurre il rischio di sviluppare le ulcere da pressione (evidenza di grado A).

## Domanda

Si sarebbe potuta prevenire la malnutrizione di Ernesto, in assenza di patologie rilevanti?

## Risposta e commenti

Certamente sì. Quando un anziano inizia per qualsiasi motivo a ridurre le ingesta al di sotto dell'alimentazione usuale, si può intervenire tempestivamente per prevenire il calo ponderale mediante la cosiddetta "fortificazione degli alimenti" che non richiede terapie specifiche ma solo precisi interventi nutrizionali.

Ad esempio, in caso di inappetenza o precoce sensazione di ripienezza, occorre ridurre le quantità assolute dei due pasti tradizionali frazionandoli in 4-5 pasti di piccolo volume che devono essere inoltre arricchiti utilizzando ad esempio l'olio extra vergine di oliva (aumento della quota calorica) e di formaggio parmigiano, uova, latte intero (aumento della quota proteica). Se consentiti dall'assenza di diabete mellito, sono particolarmente utili anche i dolci.

La consulenza dietologica specialistica diventa indispensabile quando esistono i presupposti per dover instaurare una nutrizione artificiale (enterale o parenterale).

## **6<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes & Pregnancy**

### *Salisburgo (Austria) 23-26 marzo 2011*

#### **Antonino Di Benedetto**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università di Messina

Il Simposio Internazionale su “Diabete e Gravidanza” si tiene ogni due anni e rappresenta uno degli appuntamenti scientifici più attesi, non solo per i cultori della materia. Questa edizione si è svolta nella splendida cornice di Salisburgo ed ha visto la partecipazione di oltre 1.500 iscritti, provenienti da 80 nazioni. Gli organizzatori del convegno sono stati i professori Moshe Hod, del *Rabin Medical Center di Tel Aviv* (Israele), Giancarlo Di Renzo, dell’Università di Perugia e l’austriaco Peter Husslein, che hanno articolato il simposio in una serie di letture, tavole rotonde, incontri con l’esperto e comunicazioni scientifiche di grande interesse. Le tematiche più significative trattate hanno riguardato il diabete gestazionale (GDM), l’obesità, la sindrome metabolica e la terapia del diabete in gravidanza.

Il GDM è stato sicuramente l’argomento sul quale si è maggiormente concentrata l’aspettativa dei congressisti ed il simposio ha risposto pienamente alle attese, sia per la autorevolezza dei relatori, sia per le novità presentate.

In questo particolare momento, infatti, la comunità scientifica sta seguendo con grande interesse questo tema, per uniformare i criteri diagnostici della patologia che rappresenta la più frequente complicanza della gravidanza.

Da circa un anno, dopo oltre 30 di disaccordo a livello internazionale sul modo di diagnosticare il GDM, sono stati formulati i nuovi criteri diagnostici che dovrebbero superare le posizioni contrastanti, esistenti fra le principali società scientifiche diabetologiche, in particolare tra l’*American Diabetes Association (ADA)* – seguita dalla maggior parte delle altre nazioni occidentali, compresa l’Italia – e l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che, dagli anni Ottanta, propone le stesse modalità diagnostiche in vigore per la diagnosi del diabete mellito al di fuori della gravidanza.

In realtà, il contrasto nasce dalla presenza di insufficienti evidenze scientifiche a favore dell’una o dell’altra posizione, poiché, per motivi etici, spesso non è possibile portare avanti in gravidanza studi clinici randomizzati (RCT).

Per tale motivo, è stato realizzato un impegnativo studio osservazionale multietnico, che ha coinvolto oltre 25.000 donne in gravidanza (HAPO Study), e che è stato il primo ad essere disegnato per sancire i livelli glicemici ottimali per la diagnosi del GDM.

Lo studio ha permesso agli esperti dell’*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)* di definire i nuovi criteri per la diagnosi del GDM, basati per la prima volta sulla associazione tra i valori glicemici materni e la comparsa di complicanze gravidiche, quali la macrosomia, l’ipertensione, la distocia di spalla e gli altri problemi tipici del diabete in gravidanza. Le nuove raccomandazioni dell’*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* stanno per essere accettate dalle varie nazioni, con l’obiettivo di poter diagnosticare il GDM con la stessa modalità in tutto il mondo.

Il 30 marzo 2010 è stata organizzata, nel nostro Paese, a cura del Gruppo di Studio intersocietario AMD-SID “Diabete e Gravidanza”, una Consensus Conference che ha deciso di recepire i criteri proposti dall’IADPSG; anche in Italia, quindi, si è intrapreso un processo di diffusione e implementazione delle nuove raccomandazioni per lo screening e la diagnosi del GDM.

Durante il Simposio di Salisburgo è stato possibile ascoltare dalla viva voce dei componenti dell’HAPO Study e del Panel di Esperti dell’IADPSG, lo stato di implementazione delle nuove raccomandazioni. Il prof. Donald Coustan (Providence, RI, USA), che è stato uno degli ideatori dei vecchi criteri per la diagnosi del GDM (raccomandati dall’ADA dagli anni Ottanta fino a alcuni mesi fa), insieme al coordinatore dell’HAPO Study, il prof. B.E. Metzger di Chicago, ha

#### **CORRISPONDENZA**

ANTONINO DI BENEDETTO  
adibenedetto@unime.it

presentato i risultati dell'HAPO Study, soffermandosi sulle basi scientifiche che giustificano la scelta dei nuovi cut-off glicemici che saranno da ora in poi utilizzati per la diagnosi del GDM.

In questo contesto, l'intervento sicuramente più atteso del simposio è stato quello della rappresentante dell'OMS, la dottoressa Roglie di Ginevra, che ha spiegato la metodologia che l'OMS sta utilizzando per valutare i risultati dell'HAPO Study e le raccomandazioni dell'IADPSG. La rappresentante dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha comunicato, in una sessione colma di partecipanti, che, alla luce delle nuove evidenze sul GDM, a Ginevra si sta lavorando ad un aggiornamento delle linee guida dell'OMS, ed il documento finale che ne scaturirà sarà probabilmente presentato al Congresso di fine anno a Dubai, organizzato dalla Federazione Internazionale di Diabetologia (IDF).

Un'altra sessione molto interessante, per gli aspetti innovativi che ha proposto, è stata quella dedicata alla terapia del diabete in gravidanza. È noto che, attualmente, l'unico farmaco premesso è l'insulina, ma si hanno poche evidenze sulla sicurezza delle nuove formulazioni immesse in commercio recentemente. Infatti, in quasi tutte le nazioni, gli analoghi dell'insulina non sono autorizzati per l'uso nelle gestanti. A Salisburgo sono state presentate nuove evidenze sulla sicurezza di questi analoghi ed è stato comunicato che per alcune molecole è in corso una valutazione da parte degli organismi regolatori (FDA ed EMEA) per abilitarne l'impiego anche in gravidanza.

Ancor più interessanti sono state le relazioni che hanno riguar-

dato l'uso degli ipoglicemizzanti orali. Anche questi farmaci non sono permessi in gravidanza, perché attraversano la placenta e, teoricamente, possono causare effetti teratogeni ed alterazioni metaboliche (ipoglicemia) al feto. Inoltre, non sono noti gli effetti a lungo termine sul nato da madre diabetica, causati dall'esposizione in utero a questi farmaci.

Recentemente, due importanti studi randomizzati hanno mostrato risultati promettenti sull'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza. Il lavoro di Langer (USA) ha analizzato gli effetti delle sulfoniluree, in particolare della gliburide, mentre uno studio neozelandese ha valutato l'efficacia e la sicurezza della metformina. Un RCT coordinato dalla neozelandese J. Rawen e che ha coinvolto oltre 700 pazienti in gravidanza (MiG study), ha dimostrato, nelle donne con GDM, una sicurezza della metformina sovrapponibile a quella dell'insulina.

La dott.ssa Rawen ha presentato al simposio i nuovi dati di un follow-up a due anni, condotto sui nati da donne con GDM che erano state trattate in gravidanza con la metformina e che hanno dimostrato la mancanza di eventi avversi legati all'esposizione in utero al farmaco.

Se questi dati saranno confermati da altri studi clinici, in un futuro non lontano, anche per le gestanti si potrà utilizzare la metformina, in monoterapia o in associazione all'insulina.

Alla fine di tre giorni di interessanti relazioni e dibattiti, gli organizzatori hanno salutato i congressisti, dando appuntamento alla prossima edizione del Simposio su "Diabete e Gravidanza" che si terrà a Firenze nel 2013.

## La circonferenza addominale

### Cosa è

Un "indicatore" che sta acquisendo sempre maggior importanza nella pratica clinica è la circonferenza addominale. Questa è, quindi, un parametro con il quale dobbiamo familiarizzare e capirne appieno l'importanza e l'utilità pratica. Molti sono, infatti, gli studi clinici che provano come l'eccesso della presenza di grasso della regione addominale – nell'area del "ventre" per intenderci in termini popolari –, rappresenti un fattore di rischio molto "forte" per la comparsa di diabete mellito, ipertensione arteriosa e malattie cardiache.

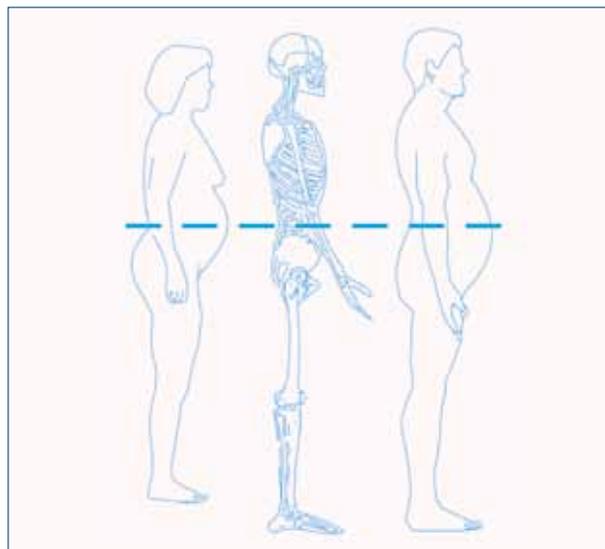
La misurazione della circonferenza addominale è il modo più semplice, rapido, ma comunque accurato che il medico di medicina generale o il diabetologo utilizza per valutare la quantità di grasso addominale e, in ultima analisi, per avere un'informazione clinica molto rilevante circa il rischio di sviluppare le gravi malattie sopra citate.

### Come rilevare la circonferenza addominale

La Figura mostra come semplice sia la sua determinazione. Innanzitutto, è necessario dotarsi di un semplice metro a nastro.

Stando in piedi, liberando da vestiti la regione addominale, identifichiamo il primo punto di reperi anatomico: il processo iliaco anteriore e superiore. Più facile trovarlo che spiegarlo. È quello "spuntone" osseo che sentiamo con assoluta facilità ai lati del nostro bacino. Il secondo reperi anatomico è il punto più basso della nostra gabbia toracica. È, tra questi due punti di reperi anatomici che dobbiamo far passare il nostro metro, e, sempre tenendolo rigorosamente parallelo al pavimento, percorrendo tutta la circonferenza dell'addome, otteniamo il valore, in centimetri della nostra circonferenza addominale.

Per fare le cose bene occorre che il metro a nastro si appoggi lungo la pelle ma non comprima la cute e, dato fondamentale, la misurazione deve avvenire alla fine di una regolare espirazione, cioè quando buttiamo, fuori l'aria durante una normale respirazione.



Misurazione della circonferenza addominale.

### Come giudicare i valori della circonferenza addominale

Quando il valore della misurazione è superiore a 102 cm nell'uomo e superiore a 88 cm nella donna, la circonferenza addominale è elevata. Questo significa che la quantità di grasso addominale è in eccesso e il nostro rischio di sviluppare le malattie citate è elevato.

**Marco Passamonti**

Area Metabolica, SIMG, Varese

*Copia per il tuo paziente*

## Effetti cardiovascolari del GLP-1

### Introduzione

Le complicanze del diabete mellito tipo 2, sia micro- che macroangiopatiche, hanno un notevole impatto socio-economico: riducono infatti l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti diabetici. La patologia macrovascolare è la più frequente causa di morte nella popolazione diabetica, mentre la nefropatia e la retinopatia diabetica sono le più frequenti cause di insufficienza renale terminale e di cecità, rispettivamente.

La lesione aterosclerotica presuppone come tappa iniziale un danno all'endotelio, lo strato di cellule situate all'interfaccia tra parete vascolare e sangue. Le azioni positive svolte dall'endotelio vengono in larga parte attribuite alla produzione di nitrossido (NO) il più potente agente vasodilatatore fino ad oggi conosciuto<sup>1</sup>. L'attivazione e, in seguito, la disfunzione endoteliale vengono considerate le prime alterazioni di quel complesso di eventi che conduce alla lesione aterosclerotica vera e propria. Le cellule dell'endotelio vascolare umano esposte a iperglicemia manifestano sia un ritardo nel raggiungimento della confluenza sia nella velocità di replicazione<sup>2</sup>. La rigenerazione di cellule endoteliali che segue la de-endotelizzazione (per esempio dopo angioplastica) è più lenta. Inoltre i prodotti di glicazione avanzata chiamati AGE, con i loro recettori specifici, riducono la funzione di barriera dell'endotelio. Queste alterazioni possono spiegare l'aumento della permeabilità vascolare e del trasporto di macromolecole attraverso l'endotelio.

Dal punto di vista funzionale ciò si riflette in alterazioni della microcircolazione già presenti nelle fasi precoci della malattia<sup>3</sup>. Tra le ipotesi più accreditate sui possibili meccanismi attraverso cui il diabete può indurre disfunzione endoteliale vi è quella di un aumentato stress ossidativo; oltre a questa condizione è presente anche un processo infiammatorio cronico subclinico che sembra essere non solo la conseguenza, ma addirittura la causa della lesione aterosclerotica<sup>4</sup>. Tutte queste condizioni rendono il paziente diabetico suscettibile nei confronti di una patologia cardiovascolare (CV) precoce, polidistrettuale e, a volte, rapidamente progressiva.

### Glicemia e rischio cardiovascolare

Alla luce di queste considerazioni il controllo della glicemia dovrebbe essere considerato un momento di fondamentale importanza per prevenire il danno vascolare e ridurre l'incidenza di mortalità per CVD. Purtroppo, come dimostrato dai recenti trial quali ACCORD, VADT e ADVANCE, la relazione esistente tra normalizzazione della glicemia e riduzione della mortalità CV è molto più controversa di quanto si pensava<sup>5</sup>. In particolare ACCORD, ADVANCE e VADT hanno valutato l'outcome CV nell'arco di 3,5-5,6 anni in pazienti diabetici tipo 2 in cui era già presente una consistente compromissione CV e una durata di malattia di 8-11 anni. In questi pazienti ad alto rischio, l'ACCORD ha evidenziato un aumento della mortalità del 22% nel gruppo in terapia intensiva (HbA<sub>1c</sub> target < 6%); negli studi ADVANCE (HbA<sub>1c</sub> target ≤ 6,5%) e VADT (in cui il target era una riduzione assoluta dell'HbA<sub>1c</sub> dell'1,5% nel gruppo trattato intensivamente) il trattamento intensivo non dimostrava alcun effetto sugli outcome CV<sup>6</sup>. In particolare lo studio ACCORD suggerisce che un trattamento troppo aggressivo della glicemia in un paziente diabetico di tipo 2 ad alto rischio può essere associato a un'aumentata mortalità. Questa mortalità potrebbe essere spiegata da molteplici fattori quali l'ipoglicemia, le

### Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Sperimentale, Cattedra di Malattie  
del Metabolismo,  
Università di Padova

#### CORRISPONDENZA

ANGELO AVOGARO  
angelo.avogaro@unipd.it

interazioni tra farmaci diversi, l'aumento ponderale, la presenza di comorbidità in grado di alterare la biodisponibilità dei farmaci antidiabetici. Infatti in questi tre trial veniva attuata una terapia basata sulla somministrazione concomitante, e a volte eccessiva, di tutte le classi di antidiabetici <sup>7</sup>.

I diabetologi devono pertanto confrontarsi con un problema che viene comunemente definito come il "paradosso del glucosio", ovvero un eccesso di mortalità in presenza di una troppo drastica riduzione della glicemia <sup>8</sup>. Le cause di tale paradosso possono risiedere non solo, come precedentemente accennato, in una maggiore incidenza di ipoglicemie ma anche in un potere statistico inadeguato dei trial, in una loro insufficiente durata o in potenziali effetti avversi dei farmaci antidiabetici sul sistema CV. È quindi, a mio avviso, importante conseguire non la *normo-* ma la *eu-glicemia*, ed è altresì importante la strategia terapeutica con cui questo obiettivo deve essere raggiunto. L'utilizzo di farmaci antidiabetici in grado di ridurre simultaneamente, non solo i livelli glicemici, ma anche il peso e gli altri fattori maggiori di rischio CV maggiori senza indurre ipoglicemia rappresenta indubbiamente una notevole innovazione. Teoricamente, i farmaci incretino-mimetici possono rappresentare un'importante soluzione al problema del "paradosso del glucosio": questo perché questa classe di farmaci si è dimostrata non solo efficace nel controllare i livelli di glicemia ma anche nel favorire la perdita di peso, elemento fondamentale questo per ridurre il rischio CV <sup>9</sup>.

## Il glucagon-like peptide (GLP-1)

Il GLP-1 è un ormone di 31 aminoacidi secreto dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta al pasto, per questo chiamato ormone incretino (incretina). Le sue concentrazioni sono nell'ordine di 5-10 pM e aumentano fino a 10 volte in risposta al pasto <sup>10</sup>. L'emivita è dell'ordine di 2 minuti. L'altro ormone incretinico è il *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) prodotto dalle cellule K del duodeno e dell'ileo. Il GLP-1 agisce mediante il legame a uno specifico recettore: il *GLP-1 Receptor* (GLP-1R) <sup>11</sup>. La secrezione di GLP-1 è negativamente correlata all'indice di massa corporea, allo scompenso metabolico e alla durata del diabete.

L'attivazione del GLP-1R aumenta l'AMP ciclico, il calcio intracellulare e il rilascio di insulina da parte dei granuli secretori. Il GLP-1R è espresso non solo a livello pancreatico ma anche a livello di cervello, cuore, rene e endotelio vascolare <sup>12</sup>.

La principale azione delle incretine è la stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente. Il GLP-1 è inoltre in grado di: 1. inibire la secrezione del glucagone; 2. ritardare lo svuotamento gastrico; 3. stimolare la neogenesi di cellule insulinosecerneti. I pazienti diabetici di tipo 2 presentano una ridotta risposta di GLP-1 in risposta al pasto. La somministrazione di GLP-1 comporta un sensibile miglioramento della secrezione insulinica e dei livelli glicemici <sup>10</sup>.

Una volta secrete, le incretine sono rapidamente inattivate da enzimi chiamati dipeptidil dipeptidasi 4 (DPP-4 o CD26 o *adenosine deaminase (ADA)-binding protein*) <sup>13</sup>. Per ovviare a questa rapida degradazione si ricorre alla somministrazione per via parentera-

le di mimetici (exenatide) o di analoghi (liraglutide) del GLP-1, DPP-4-resistenti. Questa terapia induce un aumento farmacologico del GLP-1 circolante. In alternativa si può inibire l'azione dei DPP-4 e aumentare di conseguenza la concentrazione del GLP-1 endogeno di circa 2-3 volte. Ratti e topi con inattivazione genica dei DPP-4 dimostrano una miglior tolleranza ai carboidrati, elevati livelli di GLP-1 e una resistenza all'aumento di peso indotto dalla dieta <sup>14</sup>. I DPP-4, espressi ubiquitariamente, sono delle serin proteasi di 766 aminoacidi che scindono gli ormoni peptidici contenenti in posizione 2 alanina o prolina. Nell'uomo il gene che codifica per DPP è localizzato nel cromosoma 2 (2q24.3). In seguito all'azione dei DPP-4 il GLP-1 viene degradato da GLP-1 (7-36) amide a GLP-1 (9-36) amide: il primo esplica azioni principalmente metaboliche, il secondo prevalentemente azioni cardiattive e vascolari.

## Effetti sul sistema cardiovascolare di GLP-1

Il GLP-1, una volta legatosi al suo specifico recettore, è in grado di aumentare i livelli di AMP ciclico, di aumentare il rapporto ATP/ADP, di attivare la proteina chinasi A (PKA), e di accrescere le concentrazioni di calcio intracellulare <sup>12</sup>.

Come riportato in Tabella I, considerevole è il numero di dati su modelli animali e sperimentali: tutti riportano effetti positivi in seguito all'attivazione farmacologica del recettore per il GLP-1 a livello vascolare. Questi effetti positivi vascolari sono stati osservati sia a livelli fisiologici che farmacologici di GLP-1, sia in condizioni fisiologiche sia in modelli sperimentali di danno da ischemia e riperfusione. La maggior parte di questi lavori riporta un'aumentata vasodilatazione mediata a livello di quasi tutti i distretti vascolari esplorati. L'effetto vasodilatatorio in molti lavori è stato visto essere determinato da un'aumentata produzione di NO.

Nell'uomo è stato dimostrato che il GLP-1 è in grado di influenzare favorevolmente la funzione endoteliale in vivo. Nystrom et al. hanno osservato che un'infusione endovenosa di GLP-1 comportava un miglioramento della funzione endoteliale nei pazienti diabetici di tipo 2 coronaropatici <sup>25</sup>.

Nikolaidis et al. hanno valutato l'effetto di un'infusione di 72 ore di rGLP-1 (7-36), alla velocità di 1,5 pmol/kg minuto, sulla funzione ventricolare sinistra nell'immediato post-infarto in pazienti con classe Killip III-IV dopo riperfusione <sup>44</sup>. I pazienti erano eleggibili se visti entro le 6 ore dall'inizio dei sintomi, e dopo un'angioplastica primaria. Il 50% del gruppo trattato era diabetico, a fronte del 37% nel gruppo di controllo. La funzione miocardica dei pazienti era significativamente depressa; questa veniva significativamente migliorata dall'infusione di GLP-1. Gli effetti positivi del GLP-1 erano indipendenti dalla sede dell'infarto e dalla storia di diabete.

In un altro studio si è voluto verificare se un'infusione di GLP-1 alla velocità di 1,5 pmol/kg minuto, iniziata prima del bypass aorto-coronarico e proseguita fino a 48 ore dopo il termine dell'intervento, era in grado di migliorare il recupero funzionale del cuore <sup>45</sup>. Lo studio, condotto in 10 pazienti (2 diabetici), non ha dimostrato significative modificazioni della funzione contrattile

**Tabella I.** Effetti vascolari in modelli sperimentali di agonisti dei recettori per GLP-1.

SISTEMA	MODELLO SPERIMENTALE	RISULTATI	REFERENZE
Sistema nervoso	Ratti: exenatide	↑ FC e PA	Yamamoto et al. <sup>16</sup>
	Ratti: exenatide	↑ FC e vasodilatazione secondaria a stimolazione β adrenergica	Gardiner et al. <sup>17</sup>
Rene	Ratti Dahl sodio sensibili: GLP-1	↓ PA, ↑ flusso urinario, ↑ escrezione di Na+, ↓ proteinuria	Yu et al. <sup>18</sup>
	Topi obesi (db/db) sodio sensibili: exenatide	↓ PA, ↑ escrezione di Na+, attenuata risposta ipertensiva all'Ang II	Hirata et al. <sup>19</sup>
	Ratti trattati con steroidi: exenatide	Normalizzazione della PA indipendente dal peso	Laugero et al. <sup>20</sup>
Vasi	Vene mesenteriche post capillari di ratto: GLP-1	↓ permeabilità dopo LPS	Dozier et al. <sup>21</sup>
	Aorta toracica di ratto: GLP-1 e exenatide	↑ vasodilatazione	Green et al. <sup>22</sup>
	Aorta toracica di ratto: GLP-1 e exenatide	↑ vasodilatazione	Ozyazgan et al. <sup>23</sup>
	Circolazione polmonare di ratto: GLP-1	↑ vasodilatazione	Golpon et al. <sup>24</sup>
	Arteria femorale di ratto: exenatide	↑ vasodilatazione	Nystrom et al. <sup>25</sup>
	Cellule endoteliali venose da cordone ombelicale: liraglutide	↑ NO	Hattori et al. <sup>26</sup>
	Cellule endoteliali arteriose di coronaria: exendin-4	↑ proliferazione cellule endoteliali	Erdogdu et al. <sup>27</sup>
	Cellule HUVEC di ratto: GLP-1, exendin-4	↓ stress ossidativo	Oeseburg et al. <sup>28</sup>
Cuore	Cuore isolato di ratto: GLP-1	↑ utilizzazione di glucosio, ↑ NO, ↑ flusso coronarico	Zhao et al. <sup>29</sup>
	Cuore isolato di topo: GLP-1, exenatide	↑ LVDP, ↑ flusso coronarico, ↑ utilizzazione di glucosio	Ban et al. <sup>30</sup>
	Cuore isolato di ratto: GLP-1 e GLP-1(9-36)	↓ area infartuale con GLP-1. Nessun effetto di GLP-1 (9-36)	Ossum et al. <sup>31</sup>
Cuore isolato di ratto	GLP1 prima dell'ischemia e dopo riperfusione	↑ utilizzazione di glucosio, ↑ funzione ventricolo sx	Ban et al. <sup>32</sup>
Cuore isolato di ratto	Exenatide, GLP-1(9-36) durante riperfusione	Area ischemica ridotta di più di due volte con exenatide vs. controllo. GLP-1(9-36) senza effetto	Sonne et al. <sup>33</sup>
Ratto	GLP-1 + DPP-4 inibizione infusi in continuo prima dell'ischemia	Area ischemica ridotta > 2 volte vs. salina o DPP-4 inibitore da solo	Bose et al. <sup>34</sup>
Maiale	Pretrattamento con liraglutide per 3 giorni	L'area infartuale non diversa dal controllo ↑ FC con liraglutide	Kristensen et al. <sup>35</sup>
Ratto	GLP-1 prima dell'ischemia	↓ attivazione neutrofilica e area infartuale	Dokken et al. <sup>36</sup>
Ratto	Trattamento con exenatide per 7 giorni	↓ rapporto intima media carotideo	Murthy et al. <sup>37</sup>
Maiale	Infusione continua di GLP-1 prima dell'ischemia	Non differenza nell'area infartuale ↓ concentrazioni interstiziali di piruvato e lattato	Kavianipour et al. <sup>38</sup>
Cane	Infusione continua con GLP-1	Motilità regionale di parete più precoce e complete rispetto al controllo	Nikolaidis et al. <sup>39</sup>
Maiale	Exenatide prima della riperfusione	↓ area infartuale e funzione cardiaca preservata ↓ apoptosi	Timmers et al. <sup>40</sup>
Topo	Pretrattamento con liraglutide per 7 giorni	Area infartuale ridotta, minor rottura, miglior sopravvivenza. Geni cardioprotettivi attivati. Attività di MMP-9 ridotta	Noyan-Ashraf et al. <sup>41</sup>
Cane	Trattamento con GLP (7-36) amide	↑ utilizzazione di glucosio MAPK p38 mediato ↑ traslocazione di GLUT1	Bhashyam et al. <sup>42</sup>
Coniglio	Singola dose di GLP-1 transferrina umana	↓ danno da ischemia riperfusione	Matsubara et al. <sup>43</sup>

FC: frequenza cardiaca; PA: pressione arteriosa, Ang II: angiotensina II, LPS: lipopolisaccaride, NO: nitrossido; LVDP: pressione telediastolica ventricolare sinistra; MMP: metallo proteinasi di matrice

sia nel periodo pre- che post-operatorio. Il gruppo di controllo ha invece richiesto una maggior quantità di farmaci inotropi e vasoattivi rispetto al gruppo trattato. Sempre nel gruppo di controllo si è osservata una maggior frequenza di episodi aritmici. Inoltre il gruppo trattato con GLP-1 presentava un miglior controllo delle glicemie durante la degenza.

In un altro lavoro invece è stato osservato l'effetto del GLP-1 in 21 pazienti con insufficienza cardiaca, in classe NYHA III e IV, che venivano randomizzati a ricevere un'infusione della durata di 5 settimane o di placebo oltre la terapia standard o GLP-1 (2,5 pmol/kg/min) <sup>46</sup>. Il GLP-1 migliorava significativamente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la VO<sub>2</sub> max, il *6-minute walk test* e il *Minnesota Living with Heart Failure quality of life score*. I benefici dell'infusione di GLP-1 si osservavano indipendentemente dalla presenza di diabete. Alla luce di questi lavori, peraltro preliminari, è stato recentemente ipotizzato che l'utilizzo di tali farmaci possa essere previsto non solo nel paziente diabetico in ambito ambulatoriale ma anche nei pazienti, sia diabetici che non diabetici, ricoverati nelle unità di cure intensive coronariche.

Oltre a questi lavori, in cui l'endpoint primario era il ruolo dell'attivazione farmacologica del recettore del GLP-1 sulla malattia CV in sé, ve ne sono altri in cui è stata valutata l'efficacia sui fattori di rischio per malattia CV. Sia exenatide che liraglutide hanno dimostrato una notevole efficacia non solo nel ridurre i livelli di pressione arteriosa ma anche nel migliorare il profilo lipidico.

## Presupposta importanza biologica dei prodotti di degradazione del GLP

Il GLP-1 intatto è rapidamente trasformato dalla DPP-4 a GLP-1(9-36)amide. Dopo prolungata inibizione della DPP-4, i livelli plasmatici di GLP-1(7-36)amide sono aumentati mentre sono ridotti quelli di GLP-1(9-36)amide <sup>14</sup>. Si ipotizza che i frammenti del GLP-1 possano esercitare delle azioni biologiche in vivo soprattutto dal punto di vista CV. È stato osservato che il GLP-1(9-36)amide aumenta l'utilizzazione di glucosio da parte del miocardio e migliora la frazione di eiezione ventricolare sinistra in cani con cardiomiopatia dilatativa <sup>30</sup>.

Ban et al. hanno osservato che sia l'endotelio cardiaco sia i miociti esprimono recettori per il GLP-1, e che la somministrazione di quest'ultimo aumenta l'utilizzazione di glucosio, la produzione di guanosin mono-fosfato ciclico (cGMP), e il flusso coronarico. Gli stessi autori hanno evidenziato come la limitazione del danno da ischemia/riperfusion sia mediata specificatamente da un metabolita del GLP-1, il GLP-1(9-36) probabilmente attraverso un meccanismo nitrossido (NO)-dipendente. Gli autori hanno notato come però questi effetti vengano mantenuti nell'animale GLP-1R<sup>-/-</sup>, suggerendo che alcuni degli effetti GLP-1-dipendenti a livello cardiaco siano mediati da vie GLP-1R-indipendenti <sup>32,47</sup>. I prodotti di degradazione del GLP 1(9-36)amide sono a loro volta degradati dalle neutroendopeptidasi (NEP) a oligopeptidi quali il GLP-1(28-37) e GLP-1(28-36)amide e GLP-1(32-37) e GLP-1(32-36)amide. Il GLP-1(9-36) amide in assenza di recettore per il GLP-1 sarebbe internalizzato nella cellula attraverso il CD36/

FAT (*the pattern-reading scavenger receptor*) un trasportatore degli acidi grassi <sup>48</sup>. A livello intracellulare i peptidi più piccoli formati per azione delle NEP (CD10, naprilisina) eserciterebbero soprattutto a livello mitocondriale un effetto antiossidante e antiapoptotico, meccanismi questi che potrebbero svolgere un ruolo importante di protezione a livello vascolare <sup>49</sup>.

## Pleiotropismo degli inibitori dei DPP-4

Numerosi peptidi e chemochine possiedono un'alanina o una prolina in posizione 2 e sono pertanto suscettibili all'azione dei DPP-4. Tra i più importanti è utile citare il *monocyte chemoattractive protein* (MCP)-1, neuropeptide Y, lo *stromal-derived factor* (SDF)-1 $\alpha$  <sup>50</sup>. Proprio per questo pleiotropismo, è estremamente stimolante venire a conoscenza dei meccanismi d'azione dei DPP-4 inibitori sul sistema CV. In Tabella II vengono riportati i risultati oggi disponibili in letteratura ottenuti in modelli sperimentali sull'inibizione genica e farmacologica degli inibitori dei DPP-4. Interessante notare come il loro impiego induca degli effetti positivi, soprattutto a livello cardiaco e soprattutto in modelli di ischemia riperfusion, indipendente dalla loro azione di degradazione del GLP-1.

Nell'uomo la prova concettuale di questa azione pleiotropica degli inibitori del DPP-4 è stata dimostrata da Fadini et al., i quali hanno dimostrato come il trattamento con sitagliptin per 4 settimane aumentava in pazienti con diabete di tipo 2 le cellule progenitrici endoteliali e i livelli di SDF-1 <sup>55</sup>.

Read et al. hanno dimostrato come l'utilizzo di sitagliptin sia in grado di migliorare la performance del ventricolo sinistro in risposta allo stress in pazienti con malattia coronarica in attesa di rivascolarizzazione <sup>56</sup>.

Uno studio recente ha valutato l'effetto di sitagliptin, per 5 giorni, sui livelli pressori <sup>57</sup>. Rispetto al placebo, il verum, somministrato due volte al giorno induceva una riduzione della pressione sistolica media giornaliera di 2,0 mmHg alla dose di 50 mg bid e di 2,2 mmHg con 100 mg bid; la pressione diastolica veniva ridotta di 1,8 mmHg e di 1,6 mmHg, rispettivamente ai due diversi dosaggi. Da segnalare che recentemente Marney et al. hanno osservato, in un esiguo numero di soggetti con sindrome metabolica, che sitagliptin attenuava l'azione anti-ipertensiva di enalapril a 10 mg: questo fenomeno accadeva in presenza di un'aumentata concentrazione di noradrenalina <sup>58</sup>. Questo effetto paradossale ha probabilmente a che fare con l'azione di inibizione da parte di sitagliptin sul neuropeptide Y e più in generale sull'attivazione del sistema simpatico <sup>17</sup>.

Per quanto riguarda gli effetti degli inibitori dei DPP-4 sull'assetto lipidico Rosenstock et al. hanno osservato che vildagliptin riduceva significativamente in diabetici di tipo 2 le concentrazioni di trigliceridi, colesterolo totale, LDL, e non-HDL <sup>59</sup>, mentre DeFronzo et al. hanno osservato che sitagliptin era in grado di ridurre i livelli postprandiali di trigliceridi <sup>60</sup>.

Un'altra interazione positiva estremamente interessante in termini di protezione CVD è quella osservata tra DPP-4 inibitori, in particolare sitagliptin, e lo stato di infiammazione cronica a livello del tessuto adiposo. Come è noto questa condizione indu-

**Tabella II.** Effetti vascolari in modelli sperimentali degli inibitori dei DPP-4.

SISTEMA	MODELLO SPERIMENTALE	RISULTATI	REFERENZE
Cuore	Topo: sitagliptin	↓ area ischemica per attivazione di PKA cAMP-dipendente	Ye et al. <sup>51</sup>
Cuore	Topi CD26 <i>knock out</i>	↑ reclutamento di CXCR-4+ <i>stem cells</i> nell'area ischemica ↓ rimodellamento post ischemico ↑ funzione contrattile cardiaca post ischemica	Zaruba et al. <sup>52</sup>
Rene	Ischemia riperfusione in ratti diabetici: sitagliptin	↓ urea, creatinina, perossidazione lipidica, NO durante ischemia riperfusione renale	Vaghasiya et al. <sup>53</sup>
Cuore	Infarto sperimentale in topi <i>wild-type</i> e <i>knock out</i> per DPP4: sitagliptin	↓ mortalità post infartuale ↑ funzione cardiaca dopo ischemia	Sauvé et al. <sup>54</sup>

PKA: protein chinasi A; cAMP: adenosin monofosfato ciclico.

ce insulino-resistenza e si accompagna a un'umentato rischio CV. A livello del tessuto adiposo gli inibitori della DPP-4 (CD26) sono in grado di modulare la lipolisi e l'insulino-sensibilità <sup>61</sup>. In particolare l'infiltrazione del tessuto adiposo immuno-mediata di macrofagi e linfociti T si associa ad insulino-resistenza a diabete e a obesità viscerale <sup>62</sup>. Due osservazioni recenti, 1. sitagliptin riduce nei topi diabetici la migrazione di cellule T CD4+, 2. i DPP-4 sono aumentati nei monociti circolanti di pazienti obesi, suggeriscono che i DPP-4 possano avere un ruolo importante nel modulare l'infiammazione nel tessuto adiposo <sup>63</sup>. In effetti Dobrian et al. hanno dimostrato che sitagliptin in topi C57Bl/6J riduce l'infiltrazione macrofagica nel tessuto adiposo e l'espressione genica di citochine proinfiammatorie come MCP-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-12(p35), e IL-12(p40) <sup>64</sup>.

## Conclusioni

La combinazione di coronaropatia, miocardiopatia, nefropatia e neuropatia autonoma è responsabile della maggior morbilità e mortalità per causa cardiaca nel soggetto diabetico. È doveroso ribadire che parte dell'eccesso di morbilità e mortalità nel paziente diabetico è senz'altro legata sia all'inerzia terapeutica nella correzione della glicemia sia al mancato raggiungimento degli obiettivi ottimali degli altri fattori di rischio. I dati sperimentali (numerosi) e clinici (pochi) suggeriscono che l'impiego degli incretino-mimetici, grazie alle loro azioni favorevoli sul sistema CV (Fig. 1), sul metabolismo intermedio e sul peso corporeo, possa nel prossimo futuro, rappresentare un approccio terapeutico da affiancare alla terapia convenzionale, che contribuisca a un'adeguata riperfusione nel paziente diabetico con sindrome coronarica acuta. I dati preliminari suggeriscono che questi effetti favorevoli, particolarmente spiccati nei diabetici con coronaropatia già nota, possano essere rilevabili anche nel soggetto non diabetico o non precedentemente noto come diabetico. A tale proposito Best et al. hanno riportato, su un totale di più di 30.000 pazienti trattati con exenatide due volte al giorno, che questo trattamento era associato con un ridotto rischio di eventi CVD, di ospedalizzazione rispetto alle altre strategie anti-iperglicemizzanti <sup>65</sup>. Anche Frederich et al. hanno dimostrato che gli eventi CVD in 9 trial erano significativamente inferiori in pazienti diabetici trattati con saxagliptina <sup>66</sup>. Ovviamente sarà interessante venire a conoscenza dei risultati di molti grandi trial, attualmente in corso, sul

ruolo che la terapia con incretino-mimetici ha sugli outcome CV nei pazienti diabetici di tipo 2. L'impiego di questi farmaci può in futuro rappresentare un intervento terapeutico innovativo in grado di soddisfare ciò che noi diabetologi vorremmo ottenere contemporaneamente nel paziente diabetico: normoglicemia e protezione CV.

## Bibliografia

- Avogaro A, Fadini GP, Gallo A, et al. *Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16(Suppl 1):S39-45.
- Moreno PR, Fuster V. *New aspects in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol 2004;44:2293-300.
- de Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG, et al. *Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance*. Circulation 2004;109:2529-35.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. *Inflammation, stress and diabetes*. J Clin Invest 2005;115:1111-9.
- Del Prato S. *Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?* Diabetologia 2009;52:1219-26.
- Bailey CJ, Blonde L, Del Prato S, et al. *What are the practical implications for treating diabetes in light of recent evidence? Updated recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management*. Diabetes Vasc Dis Res 2009;6:283-87.
- Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes*. N Engl J Med 2011;364:818-28.
- Meigs JB. *Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus*. Acta Diabetologica 2003;40:s358-61.
- Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. *A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes*. Pharmacology 2010;86:44-57.
- Holst JJ. *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev 2007;87:1409-39.
- Yu Z, Jin T. *New insights into the role of cAMP in the production and function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*. Cell Signal 2010;22:1-8.
- Brubaker PL. *Update on incretin biology: focus on glucagon-like peptide-1*. Endocrinology 2010;151:1984-9.
- Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.

- <sup>14</sup> Drucker DJ. *Dipeptidyl Peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30:1335-43.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons*. J Clin Invest 2002;110:43-52.
- <sup>17</sup> Gardiner SM, March JE, Kemp PA, et al. *Autonomic nervous system-dependent and -independent cardiovascular effects of exendin-4 infusion in conscious rats*. Br J Pharmacol 2008;154:60-71.
- <sup>18</sup> Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. *Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats*. J Hypertens 2003;21:1125-35.
- <sup>19</sup> Hirata K, Kume S, Araki S, et al. *Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model*. Biochem Biophys Res Commun 2009;380:44-9.
- <sup>20</sup> Laugero KD, Stonehouse AH, Guss S, et al. *Exenatide improves hypertension in a rat model of the metabolic syndrome*. Metab Syndr Relat Disord 2009;7:327-34.
- <sup>21</sup> Dozier KC, Cureton EL, Kwan RO, et al. *Glucagon-like peptide-1 protects mesenteric endothelium from injury during inflammation*. Peptides 2009;30:1735-41.
- <sup>22</sup> Green BD, Hand KV, Dougan JE, et al. *GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP*. Arch Biochem Biophys 2008;478:136-42.
- <sup>23</sup> Özyazgan S, Kutluata N, Afsar S, et al. *Effect of glucagon-like peptide-1(7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats*. Pharmacology 2005;74:119-26.
- <sup>24</sup> Golpon HA, Puechner A, Welte T, et al. *Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat*. Regul Pept 2001;102:81-6.
- <sup>25</sup> Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209-15.
- <sup>26</sup> Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, et al. *A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells*. Diabetologia 2010;53:2256-63.
- <sup>27</sup> Erdogdu Ö, Nathanson D, Sjöholm A, et al. *Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor*. Mol Cell Endocrinol 2010;325:26-35.
- <sup>28</sup> Oeseburg H, de Boer RA, Buikema H, et al. *Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1407-14.
- <sup>29</sup> Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. *Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts*. J Pharmacol Exp Ther 2006;317:1106-13.
- <sup>30</sup> Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, et al. *Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways*. Circulation 2008;117:2340-50.
- <sup>31</sup> Ossum A, van Deurs U, Engström T, et al. *The cardioprotective and inotropic components of the postconditioning effects of GLP-1 and GLP-1(9-36)a in an isolated rat heart*. Pharmacol Res 2009.
- <sup>32</sup> Ban K, Kim KH, Cho CK, et al. *Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor*. Endocrinology 2010;151:1520-31.
- <sup>33</sup> Sonne DP, Engström T, Treiman M. *Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36)amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart*. Regul Pept 2008;146:243-9.
- <sup>34</sup> Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. *Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury*. Diabetes 2005;54:146-51.
- <sup>35</sup> Kristensen J, Mortensen UM, Schmidt M, et al. *Lack of cardioprotection from subcutaneously and preischemic administered liraglutide in a closed chest porcine ischemia reperfusion model*. BMC Cardiovasc Disord 2009;9:31.
- <sup>36</sup> Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, et al. *Glucagon-like peptide-1 (glp-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents*. Horm Metab Res 2011 Feb 28 [Epub ahead of print].
- <sup>37</sup> Murthy SN, Hilaire RC, Casey DB, et al. *The synthetic GLP-1 receptor agonist, exenatide, reduces intimal hyperplasia in insulin resistant rats*. Diab Vasc Dis Res 2010;7:138-44.
- <sup>38</sup> Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, et al. *Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium*. Peptides 2003;24:569-78.
- <sup>39</sup> Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. *Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy*. Circulation 2004;110:955-61.
- <sup>40</sup> Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. *Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury*. J Am Coll Cardiol 2009;53:501-10.
- <sup>41</sup> Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. *GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice*. Diabetes 2009;58:975-83.
- <sup>42</sup> Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, et al. *Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy*. Circ Heart Fail 2010;3:512-21.
- <sup>43</sup> Matsubara M, Kanemoto S, Leshnowar BG, et al. *Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury*. J Surg Res 2009.
- <sup>44</sup> Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion*. Circulation 2004;109:962-5.
- <sup>45</sup> Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. *Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Am J Cardiol 2007;100:824-9.
- <sup>46</sup> Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. *Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure*. J Card Fail 2006;12:694-9.
- <sup>47</sup> Ban K, Hui S, Drucker DJ, et al. *Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies*. J Am Soc Hypertens 2009;3:245-59.
- <sup>48</sup> Tomas E, Habener JF. *Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1:*

- a dual receptor hypothesis*. Trends Endocrinol Metab 2010;21:59-67.
- <sup>49</sup> Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, et al. *Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig*. Diabetologia 2005;48:1882-90.
- <sup>50</sup> Drucker DJ. *Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides*. Gastroenterology 2002;122:531-44.
- <sup>51</sup> Ye Y, Keyes KT, Zhang C, et al. *The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;298:H1454-65.
- <sup>52</sup> Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, et al. *Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction*. Cell Stem Cell 2009;4:p.313-23.
- <sup>53</sup> Vaghiasya J, Sheth N, Bhalodia Y, et al. *Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes*. Regul Pept 2011;166:48-54.
- <sup>54</sup> Sauvé M, Ban K, Momen MA, et al. *Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice*. Diabetes 2010;59:1063-73.
- <sup>55</sup> Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. *The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha*. Diabetes Care 2010;33:1607-9.
- <sup>56</sup> Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. *DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease*. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:195-201.
- <sup>57</sup> Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. *Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension*. J Clin Pharmacol 2008;48:592-8.
- <sup>58</sup> Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, et al. *Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans*. Hypertension 2010;56:728-33.
- <sup>59</sup> Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. *Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance*. Diabetes Care 2008;31:30-5.
- <sup>60</sup> DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. *Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, crossover study*. Curr Med Res Opin 2008;24:2943-52.
- <sup>61</sup> Turcot V, Bouchard L, Faucher G, et al. *DPP4 gene DNA methylation in the omentum is associated with its gene expression and plasma lipid profile in severe obesity*. Obesity (Silver Spring) 2011;19:388-95.
- <sup>62</sup> Drucker DJ. *Glucagon-like peptides*. Diabetes 1998;47:159-69.
- <sup>63</sup> Bouloumie A, Casteilla L, Lafontan M. *Adipose Tissue Lymphocytes and Macrophages in Obesity and Insulin Resistance: Makers or Markers, and Which Comes First?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1211-3.
- <sup>64</sup> Dobrian AD, Ma Q, Lindsay JW, et al. *Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice*. American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism 2011;300:E410-21.
- <sup>65</sup> Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. *Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies*. Diabetes Care 2011;34:90-5.
- <sup>66</sup> Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. *A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes*. Postgrad Med 2010 122:16-27.

## Farmaci ed eccipienti: il caso della metformina

### Alberico L. Catapano

Ordinario di Farmacologia  
Direttore Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia  
Preventiva e Centro Studi  
Aterosclerosi, Università di Milano

### Introduzione

Nell'ambito del Congresso della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale, tenutosi nello scorso gennaio a Napoli, particolare interesse è stato suscitato dalla Tavola Rotonda sul tema "Farmaci generici: quali prospettive", che ha coinvolto tutti i partecipanti durante la discussione.

### Definizioni

Un medicinale equivalente (o generico) contiene la stessa quantità di principio attivo e presenta la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, rispetto al quale deve essere documentata la bioequivalenza per mezzo di studi appropriati, presentati all'autorità regolatoria ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il produttore di un medicinale equivalente è sollevato dall'obbligo di presentare studi di efficacia e sicurezza per ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio, dal momento che la molecola è già conosciuta. Deve invece produrre dati che dimostrino la qualità e la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. È importante sottolineare che due medicinali sono equivalenti farmaceutici se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica, posseggono standard di qualità identici o simili e sono somministrati attraverso la stessa via; tuttavia, essi non sono necessariamente bioequivalenti né equivalenti dal punto di vista terapeutico, dal momento che i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica. Sulla base della normativa attuale, dimostrare la bioequivalenza significa provare l'equivalenza terapeutica: a tal fine, vengono studiati i parametri farmacocinetici, in particolare l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC) e la concentrazione di picco (Cmax). In particolare, è necessario confrontare tali parametri in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata a digiuno, in due periodi successivi (studio cross-over), una singola dose dei due prodotti da confrontare. Due formulazioni sono definite bioequivalenti se si può determinare che la differenza tra le loro biodisponibilità, ovvero l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC e al rapporto tra le rispettive Cmax, rientra in un intervallo di bioequivalenza definito come "accettabile", fissato tra l'80 e il 125% e convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

### Prezzo

Il prezzo al pubblico dei medicinali generici per legge è stabilito in almeno il 20% in meno rispetto al medicinale di riferimento. Per i medicinali in Classe A il prezzo è contrattato direttamente con l'AIFA, che negli ultimi anni ha proposto prezzi sempre più bassi rispetto al previsto. Dal 2007 in poi, i medicinali generici hanno ottenuto un prezzo pari al 50% rispetto al medicinale di marca corrispondente.

I medicinali equivalenti rappresentano una valida alternativa, a prezzo inferiore, sia per il cittadino che paga il farmaco di tasca propria, sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema di rimborso del prezzo più

#### CORRISPONDENZA

ALBERICO L. CATAPANO  
alberico.catapano@unimi.it

basso. Tuttavia, vi sono una serie di problemi ancora aperti, legati al concetto di bioequivalenza e di sostituibilità, che meritano di essere affrontati ed esaminati <sup>1</sup>.

## Variabilità intra-individuale

Uno dei problemi rilevanti degli studi di bioequivalenza riguarda il calcolo dei soggetti da reclutare, la cosiddetta “numerosità del campione” (*sample size*), che dipende dalla variabilità dei parametri cinetici fra i diversi individui (*inter-subject variability*) e nell’ambito dello stesso individuo (*intra-subject variability*) <sup>2</sup>. È evidente che più elevata è questa variabilità, maggiore sarà il numero di soggetti da reclutare nello studio.

Purtroppo, esistono vari modi per calcolare la variabilità intra-individuale: si possono utilizzare dati preesistenti (provenienti dalla letteratura o da uno studio pilota condotto in precedenza) oppure alcuni assunti statistici sulla distribuzione dei dati (assumendo che la variabilità intra-individuale sia pari al 70% della variabilità inter-individuale; utilizzando la varianza dell’errore come stima della varianza intra-individuale) <sup>3</sup>. Tuttavia, nessuno di questi metodi è ancora codificato dalle linee guida EMA e la scelta tra di essi rappresenta un aspetto critico, in quanto può condizionare pesantemente la numerosità della popolazione campionaria, facendola variare anche di 3 volte (in media di circa 25 a oltre 70 soggetti).

Un’ulteriore complicazione è costituita da quei farmaci che possiedono un’elevata variabilità intra-individuale (*highly variable drugs and drug products*, HVD/HVDP) <sup>4</sup>. Si tratta di farmaci (come propafenone, verapamil, nadololo) che, per definizione, hanno una variabilità intra-individuale  $\geq 30\%$ . In questo caso, è molto difficile stabilire la bioequivalenza di questi prodotti, in quanto sarebbe necessario eseguire studi su un numero molto elevato di soggetti. I fattori che possono contribuire a questa elevata variabilità intra-individuale possono essere correlati alla formulazione (disintegrazione, dissoluzione, permeabilità) o all’individuo (assorbimento gastrointestinale, secrezione pancreatica o biliare, metabolismo a livello epatico, escrezione renale). Per questo tipo di farmaci, sono stati proposti vari metodi alternativi di valutazione della bioequivalenza al fine di superare queste difficoltà: determinazione dei parametri farmacocinetici allo steady-state (anziché dopo singola dose), determinazione anche su un metabolita, determinazione su dosi scalari.

Anche per i medicinali, come la metformina, che di per sé non vengono considerati ad elevata variabilità intra-individuale, nell’ambito degli studi di bioequivalenza un aspetto delicato è costituito dai cosiddetti “outliers”, cioè dai valori o dai gruppi di valori che si discostano dal resto dei dati, senza che sia evidente una giustificazione diretta che li faccia etichettare come valori non attendibili. In questo caso, resta il problema se escludere o includere questi valori nell’analisi finale dei dati: nelle ultime linee guida dell’EMA del 2010 “l’esclusione di dati non può mai essere accettata sulla base dell’analisi statistica o per sole ragioni farmacocinetiche, poiché è impossibile distinguere gli effetti della formulazione da altri effetti che influenzano la farmacocinetica” <sup>5</sup>.

## Indice terapeutico

Un aspetto delicato della determinazione della bioequivalenza riguarda i farmaci a basso indice terapeutico (*narrow therapeutic index drugs*) <sup>1-6</sup>: si tratta di farmaci che presentano differenze relativamente piccole tra le dosi (o le concentrazioni plasmatiche) efficaci e quelle associate a tossicità. Tra questi farmaci vi sono molti antiaritmici, alcuni immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile), antiepilettici (fenitoina, carbamazepina), antidepressivi triciclici, aminofillina/teofillina, anticoagulanti (warfarin) e antineoplastici <sup>7</sup>. Per questi farmaci, piccole variazioni di biodisponibilità tra il medicinale originale di marca e il generico possono comportare sensibili variazioni di efficacia e sicurezza.

Alcune agenzie regolatorie nazionali, come quella danese, hanno ritenuto necessario, ai fini della sostituibilità, ridurre il margine di variazione rispetto al medicinale di riferimento (90-111% per AUC e C<sub>max</sub>). Anche alcuni gruppi di lavoro dell’EMA si sono espressi in tal senso, senza che però vi sia stata una modifica delle linee guida dell’Agenzia Europea <sup>8</sup>. In generale, per alcuni farmaci si consiglia di non sostituire il farmaco in uso (di marca o equivalente) con un altro equivalente, per evitare problemi di inefficacia o di tossicità.

## Bio-creep

Il problema della sostituibilità del farmaco *originale* con uno equivalente e di un farmaco equivalente con un altro farmaco equivalente è legato strettamente ai problemi che stanno alla base del concetto di bioequivalenza. Gli studi di bioequivalenza, infatti, non utilizzano parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità sistemica di due medicinali. L’intervallo di bioequivalenza è uno standard stabilito convenzionalmente attribuendo maggior rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione, piuttosto che alla variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. Anche nella revisione del 2010 delle linee guida dell’EMA sui farmaci equivalenti, rimane una lacuna riguardante il problema della loro sostituibilità rispetto al medicinale di riferimento: “... *this guideline does not cover aspects related to generic substitution as this is subject to national regulation*”. È pertanto competenza delle Agenzie Nazionali affrontare il problema della sostituibilità e in questo settore vi sono certamente atteggiamenti difforni nei vari stati membri dell’Unione. Va considerato che gli studi di bioequivalenza non sono di regola disegnati per dimostrare la bioequivalenza tra due o più farmaci equivalenti, per cui le Agenzie regolatorie non ne possono garantire l’interscambiabilità. A questo proposito, è stato descritto il fenomeno del “bio-creep”, altrimenti noto come “degenerazione del comparatore”, per cui due generici che sono equivalenti ai rispettivi originatori non lo sono necessariamente fra loro <sup>9</sup>.

Diversi fattori possono influire sulla probabilità che si verifichi il “bio-creep”, tra cui la scelta del comparatore attivo, il metodo utilizzato per verificare la variabilità della stima dell’effetto del comparatore attivo e le variazioni dell’effetto del comparatore attivo da uno studio all’altro (violazioni dell’assunto di costanza) <sup>9</sup>.

È evidente che il concetto di bioequivalenza non gode della proprietà transitiva: non è possibile stabilire senza una verifica diretta che due farmaci, ciascuno bioequivalente rispetto allo stesso farmaco di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro. Purtroppo, il confronto diretto non è possibile, in quanto i farmaci equivalenti sono confrontati solo con il medicinale di riferimento e così l'interscambiabilità fra equivalenti è solo supposta. Questo problema è stato già affrontato negli Stati Uniti, dove esiste un *Orange Book (Appropriate Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations)* periodicamente aggiornato, che riporta tutte le bioequivalenze studiate, indicando per ogni farmaco equivalente la sua sostituibilità con altri prodotti. L'AIFA ha avviato un progetto che dovrebbe portare anche in Italia alla pubblicazione di una lista dei prodotti utilizzabili in sostituzione della specialità corrispondente.

Non sempre un farmaco equivalente è autorizzato per tutte le indicazioni per le quali è stato approvato il farmaco di riferimento. La bioequivalenza in questo caso è dimostrata solo per l'indicazione principale. Questa difformità fa sì che un farmaco equivalente, se viene prescritto per una indicazione che solo il farmaco di riferimento possiede, venga utilizzato "off-label", con le conseguenze che ciò comporta dal punto di vista legale.

## Eccipienti

Due medicinali bioequivalenti possono presentare differenze nella loro composizione in eccipienti: tali differenze possono avere ripercussioni in determinate categorie di pazienti <sup>10</sup>. Ad esempio, la presenza di glucosio può avere una rilevanza clinica in pazienti diabetici, la presenza di amido di grano in soggetti celiaci, la presenza di aspartame in pazienti affetti da fenilchetonuria. Tali aspetti vengono gestiti attraverso una corretta informazione nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e sul Foglio illustrativo. Inoltre, va sottolineato che differenze negli eccipienti e/o nel processo di fabbricazione possono essere responsabili di differenti prestazioni del prodotto. La sostituzione degli eccipienti può causare una modificazione nella biodisponibilità e anche ridurla <sup>10</sup> (Tab. I).

Il lattosio è comunemente usato nelle formulazioni farmaceutiche e viene riconosciuto essere causa di numerosi casi di intolleranza dovuti a deficit enzimatico della lattasi che si manifesta con dolori addominali e diarrea. In soggetti intolleranti anche piccole quantità possono scatenare la reazione avversa <sup>11-14</sup>. La combinazione magnesio stearato con cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra può produrre un effetto lassativo combinato e ridurre quindi l'assorbimento del farmaco <sup>15</sup>. Il talco insieme ad altri eccipienti, può causare effetti indesiderati nelle popolazioni pediatriche che sono denominate "popolazioni speciali" insieme alla popolazione anziana <sup>16</sup>.

Sono stati riportati casi di nefrolitiasi e di sarcoidosi dopo l'assunzione di preparati farmaceutici contenenti silice colloidale anidra <sup>17 18</sup>. Le fonti di esposizione agli ftalati sono numerose e notoriamente tossiche. Vengono utilizzati anche nei rivestimenti dei farmaci gastroresistenti <sup>19</sup> anche se l'FDA non si è ancora pronunciata sul potenziale impatto di compresse e capsule assunte in modo prolungato <sup>20</sup>.

**Tabella I.** Elenco degli eccipienti contenuti negli equivalenti della metformina.

Magnesio stearato	Magnesium stearate
Amido di mais	Cornstarch
Talco	Talc
Silice colloidale anidra	Silica colloidalis anhydrica Colloidal Silicon dioxide
Macrogol	Polyethylene Glycol
Acetofalato di cellulosa	Cellulose acetate phthalate cellacefate
Dietil ftalato	Diethyl Phthalate Phthalic Acid Diethyl Ester
Diossido di titanio	Titanium dioxide
Cellulosa microcristallina	Microcrystalline cellulose
Povidone	Polyvinilpirrolidone Luvicol
Carbossimetilamido sodico	Starch glycolate sodium
Copovidone	Vinylpyrrolidone vinyl acetate
OPADRY-Y-1 7000H Ipromellosa idrossipropilmetilcellulosa	Hydroxypropylmethylcellulose Hypromellose
Polivinilpirrolidone	See povidone
Acido stearico	Stearic acid
Lattosio	Lactose monohydrate
Levilita Silice	Silica

(denominazione in italiano, inglese ed eventuali sinonimi)

Dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), durante il periodo di effettiva commercializzazione e utilizzo clinico del medicinale equivalente (nella cosiddetta "fase post-marketing"), la qualità farmaceutica e, di conseguenza, il profilo farmacologico di bioequivalenza ed equivalenza terapeutica del farmaco equivalente dovrebbero mantenersi costanti nel tempo e conformi alle informazioni contenute nel dossier tecnico-scientifico depositato presso l'Autorità Regolatoria. Tuttavia, alcuni dati presenti nella letteratura medico-scientifica internazionale <sup>1 21 24</sup> e italiana <sup>25</sup>, oltre alle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci e di inefficacia terapeutica presenti nel database dell'AIFA, contribuiscono ad avvalorare l'ipotesi che nei mercati farmaceutici di vari Paesi (tra cui l'Italia) accanto a farmaci equivalenti di buona qualità siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità. Il recentissimo "position paper" della Società Italiana di Farmacologia sui farmaci generici <sup>1</sup> ha individuato una serie di proposte operative per migliorare le procedure di controllo post-marketing volte a verificare periodicamente la sussistenza dei requisiti di idoneità degli impianti di produzione dei farmaci equivalenti e la qualità dei prodotti medicinali equivalenti presenti nel mercato farmaceutico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Società Italiana di Farmacologia. *Position paper sui farmaci equivalenti*. Quaderni della SIF, marzo 2011. [http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2011/sif\\_quaderni\\_25\\_mar11\\_3.pdf](http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2011/sif_quaderni_25_mar11_3.pdf)
- <sup>2</sup> Midha KK, McKay G. *Bioequivalence; its history, practice, and future*. AAPS J 2009;11:664-670.
- <sup>3</sup> Van Peer A. *Variability and impact on design of bioequivalence studies*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010;106:146-53.
- <sup>4</sup> Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, et al. *Evaluation of the bioequivalence of highly variable drugs and drug products*. Pharma Res 2001;18:728-33.
- <sup>5</sup> *Guideline of the investigation of bioequivalence*. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf>
- <sup>6</sup> Al-Jazairi AS, Bhareth S, Eqtefan IS, et al. *Brand and generic medications: are they interchangeable?* Ann Saudi Med 2008;28:33-41.
- <sup>7</sup> Lin JH. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy*. Curr Drug Metab 2007;8:109-36.
- <sup>8</sup> Morais JAG, Lobato MR. *The new European Medicine Agency guideline on the investigation of bioequivalence*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010;106:221-5.
- <sup>9</sup> Everson-Stewart S, Emerson SS. *Bio-creep in non-inferiority clinical trial*. Stat Med 2010;30:2769-80.
- <sup>10</sup> Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. *Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy*. Eur J Pharm Sci 2006;28:1-6.
- <sup>11</sup> Napke E. *Excipients, adverse drug reactions and patients' rights*. Can Med Assoc J 1994;151:529-33.
- <sup>12</sup> Pifferi G, Restani P. *The safety of pharmaceutical excipients*. Farmaco 2003;58:541-50.
- <sup>13</sup> Fusier I, Tollier C, Husson MC. *Medicines containing pharmaceutical excipients with known effects: a French review*. Pharmacy World and Science 2003;25:152-5.
- <sup>14</sup> Fusier I, Tollier C, Husson MC. *Excipients "with known effect": analysis and information for French health practitioners*. J Pharm Clin 2004;23:149-56.
- <sup>15</sup> Laroche ML, Merle L. *Generic drug savings*. Ann Int Med 2005;143:844-5.
- <sup>16</sup> Ernest TB, Elder DP, Martini LG, et al. *Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges*. J Pharm Pharmacol 2007;59:1043-55.
- <sup>17</sup> Sola R, Boj M, Hernandez-Flix S, et al. *Silica in oral drugs as a possible sarcoidosis-inducing antigen*. Lancet 2009;373:1943-4.
- <sup>18</sup> Flythe JE, Rueda JF, Riscoe MK, et al. *Silicate nephrolithiasis after ingestion of supplements containing silica dioxide*. Am J Kidney Dis 2009;54:127-30.
- <sup>19</sup> Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L et al. *Medications as a source of human exposure to phthalates*. Environ Health Perspect 2004;11:751-3.
- <sup>20</sup> Sathyanarayana S. *Phthalates and children's health*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2008;38:34-49.
- <sup>21</sup> Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, et al. *Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures*. Neurology 2008;71:525-30.
- <sup>22</sup> Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, et al. *Incidence of post-operative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime*. J Infection 2008;56:35-9.
- <sup>23</sup> Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. *Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole*. Dig Liver Dis 2006;38:554-9.
- <sup>24</sup> Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. *Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study*. J Clin Psychiatry 2009;70:958-66.
- <sup>25</sup> Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. *Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulation: a postmarketing clinical study on healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol 2009;68:34-42.

## Risposte ai precedenti questionari n. 1, vol. 11, 2011

**ORACLE. Studio osservazionale sull'appropriatezza terapia antidiabetica orale nei pazienti diabetici di tipo 2 con scompenso metabolico. Un protocollo. Abstract di alcuni dati finali • M. Passamonti, G. Medea, G. Mazzaglia, U. Valentini, G. Magni**

### 1. Qual è l'obiettivo primario dello Studio Oracle?

- a. verificare la percentuale dell'aggiunta, al trattamento con ipoglicemizzanti orali, dell'insulina
- b. verificare, in soggetti non a target glicemico e in trattamento con la sola metformina, se viene intrapresa una appropriata modifica della terapia farmacologica
- c. verificare, in soggetti non a target glicemico e in trattamento con metformina o l'associazione metformina/sulfaniluree, se viene intrapresa una appropriata modifica della terapia farmacologica**
- d. verificare, in soggetti non a target glicemico e in trattamento con metformina o pioglitazone, se viene intrapresa una appropriata modifica della terapia farmacologica

### 2. Al termine dello studio, la percentuale dei pazienti con diabete mellito tipo 2 a target per il parametro emoglobina glicosilata è stata del?

- a. 68,7%
- b. 55,4%
- c. 39,8%**
- d. 27,9%

### 3. Nel corso dello studio, il trattamento anti-iperglicemico è stato intensificato, almeno in una occasione, nel:

- a. 86,7% dei pazienti diabetici
- b. 79,7% dei pazienti diabetici**
- c. 66,5% dei pazienti diabetici
- d. 49,7% dei pazienti diabetici

### 4. Con la dizione di "clinical inertia" si intende:

- a. comportamento dei medici, che, pur riconoscendo il problema, non iniziano o intensificano il trattamento quando provato essere utile**
- b. comportamento dei medici, che non intensificano un trattamento in atto quando provato essere utile
- c. comportamento dei medici, che, pur riconoscendo il problema, non iniziano o intensificano il trattamento
- d. comportamento dei medici di medicina generale, che, pur riconoscendo il problema, non iniziano o intensificano il trattamento quando provato essere utile

5. Confrontando i dati della letteratura internazionale, in tema di "clinical inertia" del trattamento anti-iperglicemico nel paziente con diabete mellito tipo 2, possiamo affermare che la medicina italiana ha una posizione più aggressiva in riferimento all'obiettivo emoglobina glicosilata ed è, quindi, meno gravata dal problema "clinical inertia", ragione tra le più importanti, nel mondo, del gap tra raccomandazioni delle linee guida e loro applicazione nella pratica clinica

- a. falso
- b. vero**

**Autocontrollo domiciliare della glicemia: significato delle nuove evidenze • A. Ozzello, C. Suraci**

### 1. In Italia esistono delle linee guida per la prescrizione dell'autocontrollo domiciliare della glicemia?

- a. no
- b. non so
- c. sì**

### 2. L'ADG è efficace per il controllo della glicemia nel diabete mellito tipo 2 non insulino-trattato?

- a. solo in parte
- b. non so
- c. solo nel contesto di un progetto educativo che permetta di elaborare scelte terapeutiche a partire dal dato della glicemia**

### 3. Nel nostro paese l'ADG è un LEA?

- a. non so
- b. no
- c. sì**