



ISSN 2037-6618



Società Italiana di Medicina Generale

Volume **dodici** Numero **tre** Settembre **duemiladodici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Carlo Bruno Giorda

Presidente SIMG

Claudio 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.pacinimedica.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

Alice Tinagli

Junior Advertising Manager
Tel. 050 31 30 223 • atinagli@pacinieditore.it

Ufficio Editoriale

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Editoriale

Terapia insulinica e Medicina Generale: (quasi) "Cent'anni di Solitudine"

G. Medea, C. Cricelli..... 91

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Un'appropriata titolazione dell'insulina come strumento per migliorare l'efficacia e l'aderenza della terapia insulinica nel diabete tipo 2

L. Monge 93

L'insulina né aterogena né cancerogena. Lo studio ORIGIN

C.B. Giorda 100

Pratica professionale

Il ruolo dei "diabetici" nell'educazione sanitaria. "Il diabetico guida"

R. Cocci 104

Governo clinico

Monitoraggio Intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel diabete di tipo 2: l'esperienza della regione Sicilia in uno studio osservazionale

Progetto AIFA SIMG UNIME Sicilia

C. Bonfiglio, U. Alecci, G. Trifirò, S. Giustini, V. Ientile, V. Pizzimenti..... 108

Caso clinico

Il fatto fu di notte...

C. Artale..... 115

Report Congressi e Convegni

Advanced Thecnologies and Treatment for Diabetes 2012

A. Ceriello 119

V Congresso SIMG Calabria, V Congresso Nazionale SIMG di Area Metabolica

U. Alecci..... 120

VIII Congresso SIMG Sicilia

U. Alecci..... 121

Perle di pratica professionale

Terapia insulinica irrinunciabile

I. Ciullo, N. Musacchio..... 122

Una pagina per il paziente

L'ipoglicemia. Rotazione e sedi di iniezione

I. Ciullo 124

Notizie dal mondo del farmaco

La terapia insulinica nel paziente diabetico di tipo 2: tra presente e futuro

A.M. Bolla, P.G. Lucotti, E. Setola, L.D. Monti, P.M. Piatti..... 125

Inibitori della DPP-4 e sitagliptin: cosa c'è di nuovo?

A. Ceriello 130

Position Statement ADA-EASD e la contestualizzazione nel trattamento del diabete mellito tipo 2 in Italia

R. Giordano..... 137

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 2, vol. 12, 2012..... 142

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 controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

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

Norme generali

Testo:

In lingua italiana, 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 Pisa); posta elettronica (lcastelli@pacinieditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

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

Illustrazioni: inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; *software e formato:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inserite 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 € 75,00. 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 Pisa – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 – E-mail: info@pacinieditore.it – http://www.pacini medicina.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: Berlino

Finito di stampare nel mese di Settembre 2012 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

Terapia insulinica e Medicina Generale: (quasi) “Cent’anni di Solitudine”

Gerardo Medea*
Claudio Cricelli**

* Area Metabolica SIMG Brescia;

** Presidente Nazionale SIMG

Alcuni anni fa per celebrare l’oramai prossimo centenario (1922-2022) della scoperta dell’insulina, fu organizzato un convegno con un titolo – “Cent’anni di insulitudine” – che con arguzia “storpiava” quello di uno dei più famosi capolavori della letteratura mondiale.

Quando, qualche anno dopo, fummo chiamati a organizzare un corso di formazione sull’insulinoterapia destinato ai medici di medicina generale (MMG), ci rendemmo conto che il titolo originale del Romanzo di Gabriel García Márquez *Cent’anni di Solitudine* era, invece, quello più appropriato per descrivere l’originale storia dell’insulinoterapia nel setting delle cure primarie in Italia.

Viviamo in uno strano Paese dove una legislazione antiquata, bizantina e assai farraginoso ha ostacolato per decenni la prescrizione dei farmaci per il trattamento del dolore, costringendo i medici a contorti “dribbling” prescrittivi e infliggendo ai pazienti sofferenze che certo non meritavano.

Solo una recente legge (la 38\2010) ha finalmente posto fine a questa medievale condizione sanitaria e ora la classe medica italiana sta (lentamente!) metabolizzando e digerendo le mille fanfaluche che per decenni hanno popolato il tema del trattamento del dolore cronico (anche nei neoplastici).

La storia della terapia insulinica nel setting della Medicina Generale (MG) ha qualche analogia con quella del dolore, ma non ha avuto ancora lo stesso epilogo.

Una premessa che non lascia spazio a equivoci: nessuno eccepisce che la complessità gestionale dell’insulinoterapia nel diabetico tipo 1 (soprattutto nell’età infantile) è tale che essa deve essere demandata totalmente al Centro Diabetologico (CD). L’uso, poi, di una pompa rende l’interazione diretta paziente-CD una necessità pressoché inderogabile.

Non abbiamo, invece, argomenti per capire perché l’insulinoterapia nel diabetico tipo 2 sia diventata, ormai da diversi anni, un’iniziativa terapeutica quasi esclusivamente demandata dal MMG ai CD e agli specialisti di riferimento.

Il fatto, passato un po’ inosservato ai più, ci sembra degno invece di attenzione e merita un’attenta valutazione.

Esistono frange di colleghi generalisti che si sono assunti l’onere della decisione su tipi, dosi e ritmi di somministrazione dell’insulina, ma sono realmente “mosche bianche”.

Abbiamo, però, indizi (e qualche inequivocabile prova) che ci forniscono alcune chiavi interpretative del fenomeno, anche se la sua vera essenza ancora ci sfugge.

Tre fattori hanno probabilmente giocato un ruolo importante:

1. le aziende farmaceutiche hanno abbandonato quasi del tutto (le eccezioni esistono ... lodevoli, ma non significative) l’informazione scientifica sulle insuline di loro produzione ai MMG. Il ragionamento (sic!) è banale: se il MMG non prescrive il farmaco, inutile impegnare costose risorse umane per promuovere e informare. Peccato che ciò si traduce spesso in una incapacità gestionale e in un danno oltre che per il paziente anche per le stesse Aziende produttrici;
2. con la legge 115\87 e l’istituzione dei CD (uno dei punti nodali e indispensabili dell’assistenza sul territorio delle persone con diabete) la classe medica (in verità più dal lato della MG) ne ha dato un’interpretazione lontana dalle effettive e proficue intenzioni del legislatore. Di fatto, negli anni a seguire si è verificato uno spostamento del baricentro dell’assistenza verso il CD, provocando quale primo e principale risultato un disinvestimento culturale e operativo della medicina di famiglia rispetto al problema diabete;

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA

medea.gerardo@simg.it

3. alcune oggettive problematiche della terapia insulinica (in particolare la variabile cinetica dei diversi tipi di insulina e il rischio ipoglicemico) e le “resistenze” degli stessi pazienti – in parte causate da una cattiva informazione degli operatori sanitari – hanno completato il disastro. Come la morfina per il dolore, l’insulina è ancora considerata una terapia delle fasi terminali della malattia, un punto di non ritorno, vissuta con imbarazzo dai medici e come una condanna per il paziente. A tutto ciò si aggiunge l’incredibile vicenda delle insuline basali, detemir e glargine (secondo alcuni per cinetica e profilo di rischio molto adatte a un uso diretto da parte dei MMG), ma in realtà sottratte per 6 lunghi anni alla loro podestà prescrittiva, perché soggette a piano terapeutico specialistico. Un atto di sfiducia nei confronti della MG di questo Paese e un motivo in più per alcuni medici di famiglia di abbandonare il campo e far ricorso in scioltezza allo strumento della delega specialistica.

Chi si aspetta a questo punto una lunga serie di articolate e appassionate controdeduzioni, rimarrà deluso. Alcuni dati sull’attuale sentimento della MG sul tema della terapia insulinica possono meglio supportare il nostro pensiero.

Di recente (giugno-ottobre 2011) è stata effettuata da Health Community (periodico della società Maya Idee) un’indagine conoscitiva su un campione di 400 MMG circa il loro ruolo nella gestione della persona con diabete di tipo 2 con un questionario autocompilato con 21 domande “chiuse” (in fase di pubblicazione). Il committente non era SIMG (dunque nessun bias di selezione del campione), ma un’azienda farmaceutica produttrice di insuline. Ebbene, alla domanda “Su una scala da 1 a 10 dove ritiene di collocare il Suo atteggiamento verso l’inizio della terapia insulinica nei pazienti non più controllati dalla terapia orale?” il 70% ha risposto di ritenere di avere un ruolo molto o fortemente decisivo (Fig. 1).

E a una domanda successiva circa l’esigenza di una formazione specifica sulla terapia insulinica, 9 MMG su 10 hanno dichiarato un interesse elevato!

Null’altro ci sarebbe da argomentare, se non richiamare, scavando nelle reminiscenze scolastiche delle elementari, la metafora di Agrippa che spiegò l’ordinamento sociale romano, paragonandolo (come in Esopo) a un corpo umano nel quale, come in tutti gli insiemi costituiti da parti connesse tra loro, se collaborano insieme sopravvivono, se discordano insieme periscono.

La buona gestione del diabete tipo 2, con il suo 20-25% di soggetti in terapia insulinica, deve allo stesso modo prevedere un’efficace presa in carico attraverso una rete di assistenza a maglie “strette” (sistema Hub and Spoke), fortemente collaborativa in cui

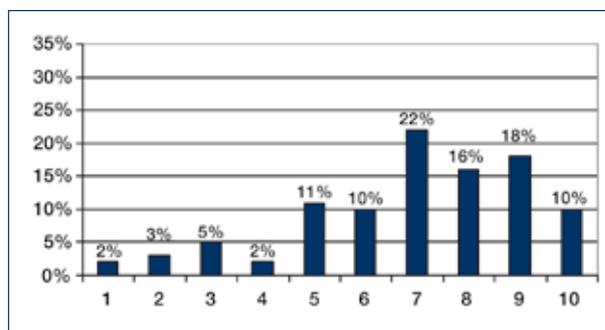


Figura 1.

Indagine Health Community sul ruolo dei MMG nella gestione della persona con diabete di tipo 2. Domanda “Su una scala da 1 a 10 dove ritiene di collocare il Suo atteggiamento verso l’inizio della terapia insulinica nei pazienti non più controllati dalla terapia orale?”

ogni nodo della rete, che in quel momento ha la regia del piano di cura del paziente, è in grado di attivare un follow-up sistematico, di monitorare le terapie e di coinvolgere il paziente (empowerment). Verificando periodicamente i risultati e gli obiettivi di cura. Ogni volta che il paziente modificando la sua condizione cambia la sua classe di gravità o complessità, trova comunque un nodo della rete in grado di rispondere alle sue esigenze di cura.

Perché ciò accada è necessario rinforzare l’organizzazione dei CD e far evolvere l’attuale organizzazione delle Cure Primarie da un sistema a bassa intensità e complessità a un sistema a media intensità e complessità delle cure.

Qualsiasi steccato culturale o operativo non danneggia solo il comparto professionale che ne è direttamente vittima, ma l’intera filiera del processo di cura.

Perdita di credibilità e autorevolezza dei professionisti, mancato equo accesso alle cure, aumento del rischio clinico per i pazienti sono le principali conseguenze di tali scellerate scelte strategiche.

E i danni si ritorcono anche contro chi, con atteggiamento miope, ha voluto mantenere nell’ignoranza e nella disinformazione i MMG.

Tra 10 anni è il centenario della scoperta dell’insulina, ma credo che nessuno voglia attendere tutto questo tempo per avviare una ineludibile riforma culturale e organizzativa delle cure territoriali, di cui il diabete è parte ineludibile, anche per la sostenibilità del SSN.

La Medicina Generale c’è.

Tutti quelli che vogliono essere parte attiva, si facciano avanti.

Un'appropriate titolazione dell'insulina come strumento per migliorare l'efficacia e l'aderenza della terapia insulinica nel diabete tipo 2

Luca Monge

SSD Diabetologia,
Centro per la cura del piede
diabetico, Azienda Ospedaliera
Città della Salute e della Scienza,
Torino

PAROLE CHIAVE

Terapia insulinica • Algoritmi terapeutici • Aderenza alla terapia • Inerzia terapeutica • Gestione integrata

CORRISPONDENZA

LUCA MONGE
amd-to.monge@alma.it

Riassunto

La terapia insulinica è uno strumento terapeutico estremamente importante anche nel diabete tipo 2 e una sua corretta gestione, costruita sulla base della fenotipizzazione dell'iperglicemia e delle caratteristiche psico-sociali di ogni singola persona, attraverso l'utilizzo ottimale delle insuline nelle sue specificità farmacocinetiche, permette di raggiungere in sicurezza obiettivi glico-metabolici personalizzati.

Gli algoritmi di autogestione della terapia insulinica sono strumenti semplici, anche per pazienti e caregiver, dimostratisi efficaci nel favorire la corretta e rapida titolazione dell'insulina nella fase di avvio e nel mantenimento. Si evidenzia, attraverso una revisione della letteratura, come questi strumenti possano, se gestiti con una modalità interattiva, ridurre l'inerzia terapeutica nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici e, se inclusi in un processo di *empowerment*, migliorare l'aderenza alla terapia nel paziente con diabete tipo 2 insulino-trattato. Si sottolinea, infatti, come gli algoritmi siano ancora più efficaci quando attuati da pazienti formati e resi autonomi attraverso percorsi di educazione terapeutica, a dimostrazione che la persona con diabete, coinvolta nella propria cura e resa autonoma in modo responsabile, è in grado di svolgere un ruolo determinante nella gestione della terapia insulinica ottenendo, addirittura, risultati superiori a quelli raggiunti con una gestione diretta da personale sanitario.

Introduzione

La terapia insulinica è ritenuta essere un'opzione possibile in qualsiasi fase della patologia diabetica, dall'esordio alla *secondary failure*, dall'emergenza alla gestione delle complicanze croniche del diabete tipo 2 e i nostri *Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2 – Edizione per la Medicina Generale*¹ hanno sottolineato questa affermazione ponendo nella flow-chart della terapia l'opzione terapia insulinica come possibile in tutte le fasi della patologia diabetica.

Le linee guida internazionali sono concordi nel consigliare l'avvio della terapia insulinica quando vi è un fallimento della terapia orale rispetto all'obiettivo terapeutico, in presenza di un'HbA_{1c} > 9% nel trattamento dei pazienti di nuova diagnosi, o in presenza di iperglicemia sintomatica (poliuria, polidipsia e calo ponderale).

L'insulina ha alcune note caratteristiche che ne caratterizzano chiaramente il ruolo nella terapia del diabete tipo 2:

- è l'unico trattamento realmente efficace nei pazienti con un avanzato difetto di secrezione beta-cellulare;
- ha un meccanismo d'azione complementare a quello degli altri farmaci antidiabetici;
- riduce rapidamente la glucotossicità e preserva la funzione beta-cellulare;
- migliora la sensibilità insulinica tissutale, riducendo l'insulino-resistenza;
- ha un effetto durevole, indipendente dalla secrezione insulinica;
- migliora l'assetto lipidico, in particolare l'ipertrigliceridemia;
- ha due effetti collaterali principali, l'incremento ponderale e l'ipoglicemia;

e la disponibilità di numerose formulazioni ha reso questa modalità terapeutica sempre più personalizzabile. Nella Tabella I vengono presentate le caratteristiche fondamentali del profilo d'azione che differenziano tra di loro le principali insuline in commercio in Italia.

Tabella I. Profilo d'azione delle principali insuline in commercio in Italia.

INSULINA	PROFILO D'AZIONE		
	INIZIO	PICCO	DURATA
Analoghi rapidi (aspart, lispro, glulisina)	5-15 min.	30-90 min.	< 5 ore
Intermedia NPH	2-4 ore	4-10 ore	10-16 ore
Intermedia NPL	2-4 ore	4-10 ore	10-16 ore
Analogo detemir	1 ora	Senza picco	20-24 ore
Analogo glargine	1 ora	Senza picco	22-26 ore
75% NPL/25% lispro	5-15 min.	Doppio picco	10-16 ore
75% aspart protaminata/25% aspart	5-15 min.	Doppio picco	10-16 ore

I già citati Standard italiani di AMD e SID, revisionati e adattati da SIMG, presentano in otto punti il percorso terapeutico per avviare correttamente la terapia insulinica nel paziente con diabete tipo 2 (Fig. 1) ¹.

Il recente articolo di A. Di Benedetto e A. Ozzello ha ampliato e discusso in modo chiaro le opzioni fondamentali nella "gestio-

ne pratica" del paziente in terapia insulinica ². Questo articolo si propone di approfondire nello specifico le strategie che permettano la titolazione delle dosi e un corretto e sicuro follow-up della terapia insulinica nei pazienti con diabete tipo 2, un'attività impegnativa che vede coinvolti tutti gli attori della gestione integrata.

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono più in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c} < 7%
2. Spiegare al paziente affetto da diabete fin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die
4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi
5. Quando si avvia la terapia insulinica:
 - 5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che lispro NPH sia diversa da umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche

oppure

 - 5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti (lispro, aspart o glulisina)

oppure

 - 5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

oppure

 - 5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus
6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali

Figura 1.

Avvio della terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2 secondo gli *Standard Italiani per la cura del diabete mellito* (Edizione per la Medicina Generale – 2011).

Una terapia insulinica “personalizzata”

Il recente documento di Consenso, a cura del gruppo di lavoro AMD sulla Terapia Personalizzata, ci ricorda che tutte le scelte nella terapia antidiabetica devono essere guidate in primo luogo dal profilo e dalla storia clinica del singolo paziente. Età, durata della malattia, presenza delle complicanze croniche del diabete, di malattia cardiovascolare nota o sospetta, di altre comorbidità, e aspettativa di vita sono tra i principali aspetti da tenere in considerazione quando si definiscono “percorsi di intervento personalizzato”. Questi percorsi devono coniugare obiettivi di controllo glicometabolico “possibili e sicuri” con scelte terapeutiche in grado di garantire il migliore compromesso “tra efficacia, sicurezza e aderenza terapeutica”³. Nel trattamento del diabete tipo 2 esistono diverse opzioni di trattamento insulinico, caratterizzate da differenti complessità e dall'uso di svariati tipi di insulina (Tabb. I, II), quest'opportunità ci permette di modulare il nostro approccio sui bisogni personali, sui problemi psico-sociali e sulle abilità/capacità di ogni singolo paziente. Ad esempio, in pazienti restii a trattamenti multi-iniettivi può essere indicato un avvio con schemi più semplici che permettano di acquisire confidenza e fiducia nei confronti della terapia insulinica, che permettano di percepire i vantaggi o il benessere fisico che ne consegue, ma, nel momento in cui si definiscono gli obiettivi glicemici personalizzati, è importante aver attuato una fenotipizzazione dell'iperglicemia.

L'iperglicemia a digiuno e l'iperglicemia post-prandiale sono caratterizzate da meccanismi fisiopatologici in parte diversi e sappiamo dagli studi di Monnier che sino a che l'emoglobina HbA_{1c} non supera il valore di 8,5%, e quindi per le situazioni di buon compenso o di scompenso meno grave, l'iperglicemia post-pran-

diale ha il peso maggiore nel determinismo dell'HbA_{1c}, mentre in condizioni di scompenso più grave prevale il ruolo della glicemia a digiuno⁴. Queste considerazioni, ad esempio, fanno sì che nella pratica clinica sia più probabile l'avvio della terapia insulinica con un'insulina basale.

Il documento di Consenso del gruppo di lavoro AMD sulla Terapia Personalizzata nell'algoritmo terapeutico identifica cinque tipologie diverse di paziente con diabete tipo 2:

- paziente non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA_{1c} ≥ 9%, in cui la terapia insulinica deve essere presa in considerazione da subito;
- paziente normopeso o sovrappeso con iperglicemia lieve/moderata HbA_{1c} 6,5- < 9,5%, e
- paziente obeso con iperglicemia lieve/moderata HbA_{1c} 6,5- < 9,5%, dove nello step B3d “l'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituito dall'avvio della terapia insulinica” e che “la scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale”;
- paziente con rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata HbA_{1c} 6,5- < 9,5%, dove la terapia insulinica può avere implicazioni sull'idoneità professionale;
- paziente con IRC e iperglicemia lieve/moderata HbA_{1c} 6,5- < 9,5%, dove l'avvio dell'insulino-terapia è condizionata dalle controindicazioni dei farmaci orali³.

La corretta fenotipizzazione dell'iperglicemia si va pertanto a integrare con la “fenotipizzazione” della persona con diabete e permette di fare le scelte terapeutiche personalizzate, adeguate alla complessità biologica e psico-sociale di ogni singola persona. Nella Tabella III vengono presentati gli schemi terapeutici insulinici abitualmente utilizzati nei pazienti con

Tabella II. Schemi di terapia insulinica nel diabete tipo 2.

SCHEMI DI TERAPIA INSULINICA	
Basale (solo insulina basale)	In pazienti con prevalente iperglicemia a digiuno Associabile a terapia orale (per un miglior controllo della glicemia post-prandiale) Autocontrollo mirato alla glicemia a digiuno
Basal plus (insulina basale + 1/2 rapida)	In pazienti con prevalente iperglicemia a digiuno, ma con inadeguato controllo glicemico a un pasto Associabile a terapia orale Autocontrollo su glicemia a digiuno e post-prandiale
Rapida ai pasti	In pazienti con prevalente iperglicemia post-prandiale Associabile a terapia orale (per un miglior controllo della glicemia basale) Autocontrollo mirato pre- e 2h post-prandiale
Basal bolus (basale + 3 rapide ai pasti)	In pazienti con iperglicemia basale e post-prandiale in cui è motivato un trattamento e/o obiettivi intensivi Associabile a terapia orale (prevalentemente alla metformina) Autocontrollo intensivo
Premiscelate (monoiniettiva, solitamente serale, o biiniettiva)	In pazienti con iperglicemia basale e post-prandiale, ma con obiettivi non intensivi, con difficoltà o indisponibilità ad attuare schemi terapeutici più complessi Associabile a terapia orale Autocontrollo digiuno e prima di cena

diabete tipo 2; in numerosi studi sono stati sviluppati algoritmi per l'avvio della terapia e per l'adeguamento delle dosi di insulina agli obiettivi glicemici, nella parte successiva dell'articolo vi propongo una rassegna della letteratura e con gli algoritmi proposti per la gestione dei più comuni schemi di terapia insulinica.

Semplici algoritmi per la gestione della terapia insulinica

Lo schema insulinico attuato con maggior frequenza nel diabete tipo 2 è la "basalizzazione". Lo studio clinico che per primo ha supportato questa strategia terapeutica è lo studio Treat-to-Target: studio multicentrico randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane che ha confrontato, in 756 pazienti con $HbA_{1c} > 7,5\%$, l'insulina glargine con la NPH una volta al giorno prima di coricarsi in aggiunta alla terapia antidiabetica orale. Nonostante i risultati sovrapponibili di controllo glicemico a digiuno e HbA_{1c} , la glargine è risultata associata a un'incidenza di ipoglicemie sintomatiche, soprattutto notturne, inferiore (33,2 vs. 22,7%, $p < 0,05$). Nello studio è stato proposto un semplice algoritmo di titolazione della dose d'insulina per ottenere un target di glicemia a digiuno ≤ 100 mg/dl⁵.

Analogamente, lo studio *The Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation 303* (PREDICTIVE™ 303) su 5.604 pazienti ha dimostrato l'efficacia dell'insulina detemir nel migliorare il compenso glicemico in un setting di cure primarie su un periodo di sei mesi. Lo studio proponeva un algoritmo semplificato di autocorrezione delle dosi d'insulina attuato direttamente dal paziente (303 Algorithm group): rispetto al basale (8,5%) l' HbA_{1c} è scesa a 7,5% nel gruppo algoritmo e a 8% nel gruppo convenzionale ($p < 0,001$) senza differenze in termini di episodi ipoglicemici⁶.

La consensus ADA-EASD consiglia di iniziare il trattamento insulinico basale con 0,1-0,2 UI/kg⁷.

Nella Tabella III vengono presentati gli algoritmi di titolazione proposti in letteratura per la terapia basale con le insuline glargine e detemir^{5,6}.

Al fine di un'appropriata titolazione ai pazienti è abituale prescrivere un autocontrollo della glicemia una o più volte al giorno a seconda dello schema terapeutico utilizzato. Per la "basalizzazione", ad esempio, le modifiche della dose di insulina vengono attuate sulla glicemia a digiuno, ma per ottimizzare la gestione e/o per le eventuali variazioni terapeutiche può essere necessario un controllo molto intensivo, anche se transitorio. Un riferimento nelle scelte operative sono le raccomandazioni delle linee guida dell'*International Diabetes Federation*⁸.

In un approccio "a gradini" della terapia del diabete tipo 2, qualora l' HbA_{1c} risulti moderatamente elevata, nonostante un adeguato controllo a digiuno, appare indicato passare a schemi basal plus con un bolo di insulina rapida al pasto che evidenzia la maggiore escursione glicemica post-prandiale. In molti casi un'iniezione in più è sufficiente, soprattutto se vi è solo un pasto importante nella giornata, ma possono essere necessarie per ottenere l'obiettivo glicemico prefissato ulteriori iniezioni ai pasti, sino a evolvere a uno schema terapeutico basal bolus.

Lo studio OPAL effettuato in 316 soggetti, già in terapia insulinica basale con ipoglicemizzanti orali e in compenso glicemico non adeguato, ha dimostrato che l'aggiunta di un'iniezione al giorno di glulisina (dose iniziale 5 UI) al pasto con la maggiore escursione glicemica post-prandiale (indipendentemente dal fatto che sia a colazione o a pranzo) è in grado di portare l' HbA_{1c} nel 30,7% dei pazienti a valori $\leq 6,5\%$ e di garantire nell'84,2% il target glicemico post-prandiale a 2h ≤ 135 mg/dl⁹.

In una simile casistica, 296 pazienti sono stati randomizzati per 48 settimane a due strategie d'intensificazione della terapia insulinica che basavano gli algoritmi di correzione sul semplice rilievo della glicemia pre-prandiale (SimpleSTEP) (Tab. IV) o su quello della glicemia pre- e post-prandiale (ExtraSTEP). Gli algoritmi si sono dimostrati ugualmente validi nel ridurre l' HbA_{1c} con analoghi tassi d'ipoglicemia. La dose del bolo utilizzata all'avvio della terapia era 4-6 UI di aspart; è interessante rilevare che al termine dello studio ben il 75% dei soggetti di entrambi i gruppi erano passati a terapia basal bolus¹⁰.

Alternativi a questi schemi sono i meno testati, e comunque poco flessibili, schemi con insuline premiscelate in due somministrazioni/die^{11,12}.

Tabella III. Algoritmi terapeutici per la titolazione dell'insulina basale.

ALGORITMO BASAL GLARGINE		ALGORITMO BASAL DETEMIR	
INIZIARE CON 10 U/I AL GIORNO PRIMA DI CORICARSI E CORREGGERE SETTIMANALMENTE		PARTIRE CON L'INSULINA UNA VOLTA AL GIORNO E CORREGGERE OGNI TRE GIORNI	
Media delle glicemie a digiuno in autocontrollo dei 2 giorni precedenti	Variazione della dose di insulina U/I al giorno*	Media delle glicemie a digiuno in autocontrollo dei 3 giorni precedenti	Variazione della dose di insulina U/I al giorno
≥ 180 mg/dl	+8	> 110	+3
140-180	+6	80-110	0
120-140	+4	< 80	-3
100-120	+2		

* Sono state effettuate riduzioni minori delle dosi di insulina (2-4 UI al giorno) in presenza di ipoglicemie maggiori (richiedenti assistenza di terzi) o di glicemie plasmatiche < 65 mg/dl documentate nella settimana precedente.

Tabella IV. Algoritmo terapeutico per uno schema di terapia basal plus.

ALGORITMO SimpleSTEP		
GLICEMIA PRE-PRANDIALE (MG/DL)	GLICEMIA BED-TIME (MG/DL)	MODIFICAZIONE DELL'ASPART (U/I)
< 72*	< 72*	-2
72-108	72-144	0
109-162	145-180	+2
> 162	> 180	+4

* Una o più glicemie < 72 mg/dl senza chiare giustificazioni.

Rendere più rapida la titolazione

Anche se l'insulina è il trattamento più efficace nel ridurre la glicemia, gli Annali AMD 2011 confermano che fra i pazienti in terapia combinata ipoglicemizzanti orali + insulina la quota di soggetti con controllo metabolico insoddisfacente ($HbA_{1c} < 8,1\%$) risulta particolarmente elevata, superando in tutti i casi il 40%; e che anche fra i soggetti in terapia con sola insulina, una quota significativa di pazienti, spesso superiore al 30%, mostra valori francamente inadeguati, a prescindere dallo schema terapeutico utilizzato¹³. Il dato può essere interpretato come, soprattutto, conseguente a un'inerzia all'ottimizzazione della terapia insulinica, la latenza nella titolazione dell'insulina può contribuire in modo significativo al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Un contributo rilevante all'inerzia può essere dato dalle difficoltà comunicative tra medico e paziente. Se nella fase di titolazione è ottimale una visita settimanale, questa spesso non è possibile e può essere sostituita efficacemente, e soprattutto in modo sostenibile, da invio dei dati dell'autocontrollo via telefono, fax o e-mail, da contatti con gli infermieri o con i medici per gli adeguamenti del dosaggio secondo algoritmi. Come precedentemente sottolineato l'educazione terapeutica dedicata a questo aspetto è ovviamente cruciale e preliminare a qualsiasi autogestione delle dosi di insulina da parte del paziente. Lo studio GOAL A1C, randomizzato, in aperto, su 7.893 pazienti, in un contesto di medicina di base, ha confrontato una titolazione convenzionale dell'insulina glargine (visita ogni sei settimane) con una titolazione "attiva" via telefono, e-mail, o fax con valutazione del benessere generale, degli autocontrolli glicemici e rinforzo della titolazione prevista¹⁴. Rispetto alla titolazione convenzionale, quella "attiva" ha prodotto una maggiore riduzione dell' HbA_{1c} (1,5 vs. 1,3%; $p < 0,0001$), della glicemia in autocontrollo (88 vs. 79 mg/dl; $p < 0,0001$) e della proporzione dei pazienti con $HbA_{1c} < 7,0\%$ (38 vs. 30%; $p < 0,0001$); gli episodi ipoglicemici sono risultati minori nei pazienti in titolazione "attiva" (convenzionale vs. attiva: 3,7 vs. 6,0 episodi confermati/paziente-anno [$p < 0,001$])

Sempre a proposito di telematica, lo studio italiano ELEONOR su 291 pazienti ha testato se un programma di telemedicina potesse facilitare l'ottimizzazione di una terapia insulinica basal-plus (basale con glargine con un bolo d'insulina glulisina al pasto con la maggiore escursione glicemica)¹⁵. Lo schema utilizzato, con un semplice algoritmo, è stato in grado di migliorare il controllo glicemico minimizzando il rischio ipoglicemico senza incremento

ponderale, influenzando positivamente il benessere fisico e psichico, così come la soddisfazione al trattamento. In questo studio si è ottenuto un risultato indipendentemente dal supporto educativo utilizzato: il programma di telemedicina garantisce un risultato simile a quello ottenibile con un programma di cura tradizionale.

Migliorare l'aderenza alla terapia

L'aderenza alla terapia insulinica tra i pazienti con diabete tipo 2 secondo un'indagine del *Veterans Affairs* è del 77%, a dimostrazione, come concludono gli Autori, di una buona predisposizione a seguire la prescrizione¹⁶. Non sorprendentemente gli schemi terapeutici più complessi e le più elevate dosi di insulina si associano con i tassi più bassi di aderenza alla terapia¹⁶ così come i fattori demografici: la più giovane età alla diagnosi, il basso livello sociale, l'elevato BMI e gli elevati valori di HbA_{1c} ¹⁷. L'*empowerment* del paziente con algoritmi di autotitolazione dell'insulina è una strategia che migliora l'aderenza e spesso aiuta i pazienti a mantenere un adeguato controllo glicemico. I risultati da diversi studi come l'AT.LANTUS¹⁸, e i già citati GOAL A1C e PREDICTIVE™ 303 mostrano un buon controllo glicemico con una bassa incidenza di ipoglicemia (< 1%) grazie ad algoritmi gestiti dai medici, ma in particolare dai pazienti.

Lo studio AT.LANTUS ha confrontato due algoritmi di trattamento per l'avvio della terapia con insulina glargine e la sua titolazione: algoritmo 1 (gestito dal ricercatore) contro l'algoritmo 2 (gestito dai pazienti) in 4.96 soggetti in compenso glicemico sub-ottimale. Si è osservato un miglioramento dell' HbA_{1c} da $8,9 \pm 1,3$ a $7,8 \pm 1,2\%$, con una maggiore riduzione osservata per l'algoritmo 2 (-1,22%) rispetto all'algoritmo 1 (-1,08%) ($p < 0,001$). Un semplice algoritmo di titolazione gestito dal paziente, rispetto alla titolazione gestita dal solo medico, garantisce un controllo glicemico significativamente migliore, con una bassa incidenza di gravi ipoglicemie¹⁸.

Lo studio GOAL A1C ha evidenziato con una titolazione "attiva" via telefono, e-mail, o fax dell'insulina glargine, rispetto alla titolazione convenzionale attraverso le visite ambulatoriali, è stata in grado di ridurre gli episodi ipoglicemici¹⁴.

Lo studio PREDICTIVE™ 303 in primary care negli USA ha inoltre dimostrato che un intervento "centrato sul paziente" era efficace almeno quanto la gestione convenzionale. Infatti le modifiche della dose giornaliera di detemir in un schema basal-bolus, effettuate sulla base di un algoritmo, si sono dimostrate ugual-

mente efficaci nel migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla correzione della dose effettuata dal medico.

Possiamo affermare che questi tre studi dimostrano che la persona con diabete, coinvolta nella propria cura e resa autonoma in modo responsabile, è in grado di svolgere un ruolo determinante nella gestione della terapia insulinica ottenendo, addirittura, risultati superiori a quelli raggiunti con una gestione guidata dai sanitari.

Conclusioni

La terapia insulinica è uno strumento terapeutico estremamente importante anche nel diabete tipo 2 e una sua corretta gestione permette di raggiungere in sicurezza obiettivi personalizzati. Gli algoritmi di autogestione della terapia insulinica sono strumenti della gestione quotidiana che si sono dimostrati efficaci anche in contesti non sperimentali. Si sottolinea come questi strumenti siano ancora più efficaci quando attuati da pazienti formati e resi autonomi attraverso percorsi di educazione terapeutica. Il medico di medicina generale, in gestione integrata con il Team Diabetologico, deve quindi guidare il processo di titolazione e mantenimento della terapia insulinica, dove necessario attraverso la gestione diretta degli algoritmi, ma, quando possibile, favorendo l'autonomizzazione del paziente nella gestione delle modifiche della terapia, contesto ritenuto sicuro anche dalla letteratura sull'argomento.

Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito - Edizione per la Medicina Generale*. Torino: Infomedica - Formazione & Informazione Medica 2011.
- 2 Di Benedetto A, Ozzello A. *Gestione pratica del paziente in trattamento con insulina*. MeDia 2011;11:145-8.
- 3 Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete tipo 2*. Il Giornale di AMD 2011;14:35-45.
- 4 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA_{1c}*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- 5 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- 6 Meneghini L, Koenen C, Weng W, et al. *The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes--results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study*. Diabetes Obes Metab 2007;9:902-13.
- 7 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 8 International Diabetes Federation. *Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes*. 2009. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>
- 10 Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al.; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. *Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs*. Diabetes Obes Metab 2008;10:1178-85.
- 11 Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, et al. *Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetic drugs: the step-wise randomized study*. Endocr Pract 2011;17:727-36.
- 12 Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. *Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study)*. Diabetes Obes Metab 2006;8:58-66.
- 13 Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, et al.; INITIATEplus Study Group. *A(1c) control in a primary care setting: self-titrating an insulin analog pre-mix (INITIATEplus trial)*. Am J Med 2009;122:1043-9.
- 14 Associazione Medici Diabetologi. *Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico, pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete tipo 2. Gli anni 2005-2009 a confronto*. Torino: Kino 2011.
- 15 Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al.; GOAL A1C Team. *Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA_{1c} on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial*. Diabetes Care 2006;29:1-8.
- 16 Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G; ELEONOR Study Group. *Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction*. Diabetes Care 2011;34:2524-6.
- 17 Cramer JA, Pugh MJ. *The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin?* Diabetes Care 2005;28:78-83.
- 18 Donnelly LA, Morris AD, Evans JM; DARTS/MEMO collaboration. *Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes*. QJM 2007;100:345-50.
- 19 Davies M, Storms F, Shutler S, et al.; ATLANTUS Study Group. *Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine*. Diabetes Care 2005;28:1282-8.

Sezione di autovalutazione

1. Quale di queste caratteristiche non è specifica dell'insulina nella terapia del diabete tipo 2?

- a. Ha una lunga "durability"
- b. È efficace solo nei pazienti con avanzato difetto di secrezione beta-cellulare
- c. Migliora la sensibilità insulinica
- d. Migliora l'assetto lipidico

2. Quale dei seguenti profili d'azione insulinici è corretto?

- a. Lispro: inizio 5-15 min., picco 90-120 min., durata < 5 ore
- b. Detemir: inizio 1 ora, senza picco, durata 15 ore
- c. NPH: inizio 2-4 ore, picco 4-10 ore, durata 10-16 ore
- d. 75% NPL/25% lispro: inizio 30 min., doppio picco, 10-16 ore

3. Lo studio Treat-to-Target ha analizzato la validità del seguente schema terapeutico:

- a. Basal plus
- b. Basal bolus
- c. Basale
- d. Premiscelata in biiniettiva

4. Quale delle seguenti affermazioni relativa ai dati della letteratura è corretta?

- a. Secondo uno studio del VA l'aderenza alla terapia insulinica nel diabete tipo 2 è < 50%
- b. Secondo gli Annali AMD più del 60% dei pazienti in terapia ipoglicemizzanti orali + insulina ha una glicata > 8,1%
- c. Nello studio ELEONOR un programma di telemedicina ha garantito un risultato clinico simile a quello ottenibile con un programma di cura tradizionale
- d. Lo studio PREDICTIVE™ 303 dimostra che la gestione di un algoritmo terapeutico da parte del medico garantisce risultati superiori rispetto a quella diretta del paziente

L'insulina né aterogena né cancerogena. Lo studio ORIGIN

Dopo sei anni di trattamento, 12.500 pazienti randomizzati e 573 servizi coinvolti in 40 Paesi, il 12 giugno scorso sono stati presentati e pubblicati i risultati dello studio ORIGIN, il più grande studio di intervento sul diabete a tutt'oggi mai portato a termine. Avviato nel 2003 da un progetto di ricerca dei trialisti canadesi S. Yusuf e H. Gerstein, ai vertici della ricerca mondiale nel campo del diabete e della prevenzione cardiovascolare, l'ORIGIN Trial alla sua presentazione aveva suscitato non poco stupore nella comunità diabetologica internazionale. Infatti, temerariamente, poneva come primo obiettivo la dimostrazione di un'azione di prevenzione cardiovascolare dell'insulina in anni in cui era ancora forte la sensazione, derivata da studi osservazionali, ma mai da trial randomizzati, che potesse essere aterogena. Perdi più, un importante endpoint secondario dello studio risultava essere il suo utilizzo negli stati di *pre-diabete*, come IFG (alterata glicemia a digiuno) e IGT (ridotta tolleranza glucidica), per saggiarne l'efficacia sia nella prevenzione cardiovascolare sia nel ridurre la conversione a diabete franco. È comprensibile quindi l'aura di sfida, e di non convenzionalità, contenuta nel disegno dello studio che ne ha spesso vivacizzato la presentazione sia a livello internazionale sia locale. Viene oggi definito, e come tale probabilmente rimarrà nella storia dei trial sul diabete, il primo rilevante studio di intervento sulla disglycemia a digiuno, intendendo con questo termine tutte le condizioni in cui la glicemia al risveglio rimane in un range che è superiore alla norma ma non è ancora diagnostico per diabete di tipo 2 (DMT2), condizione per la quale esiste evidenza certa di aumento indipendente del rischio di malattia cardiovascolare. Lo studio è stato finanziato da Sanofi con un rilevante investimento economico e in modo assolutamente indipendente.

Contesto culturale e razionale dello studio ORIGIN

L'insieme delle evidenze a nostra disposizione indica che la riduzione dell'HbA_{1c}, anche al di sotto del 7%, si associa a una rilevante riduzione delle complicanze microvascolari e a una tendenziale, seppur quantitativamente modesta, riduzione del rischio cardiovascolare. A settembre 2008, sul *New England Journal of Medicine*, sono stati pubblicati i sorprendenti dati dell'osservazione venticinquennale dell'UKPDS 80 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), ovvero gli eventi e la mortalità osservati nei primi anni dello studio e nei 10 anni successivi. Anche dopo la fine del trial, quando ambedue i bracci di trattamento, intensivo e convenzionale, ricevono la stessa tipologia di terapia e le HbA_{1c} si equiparano nei due gruppi, i soggetti che sin dall'inizio hanno ricevuto la maggior intensità di cura continuano nel tempo a presentare minori complicanze. Si è avuta conferma, pertanto, che anche nel DMT2 esiste il fenomeno della "memoria metabolica", o meglio, della memoria di danno: il danno dell'iperglicemia una volta instauratosi è parzialmente irreversibile, a poco vale riportare il compenso a livelli migliori. Il messaggio clinico che ne consegue è rilevante, ci si gioca la prognosi del paziente all'inizio, migliore è l'HbA_{1c} all'avvio del trattamento, migliore sarà la prognosi nel tempo. Anche nei dati dello studio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), analizzati per durata di diabete, risulta ben evidente che nei soggetti con breve durata di malattia l'intervento intensivo riduce la mortalità cardiovascolare. Quindi, mettendo insieme i dati di ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*), VADT e UKPDS, possiamo dire che il nuovo messaggio è che la strada giusta della prevenzione non è far scendere l'HbA_{1c} quando si è

Carlo B. Giorda

Struttura complessa Malattie
Metaboliche e Diabetologia,
ASL Torino 5

PAROLE CHIAVE

Insulina • Studio ORIGIN

CORRISPONDENZA

CARLO B. GIORDA
giordaca@tin.it

assestata su valori scadenti, ma impedire che aumenti cercando di intervenire progressivamente e tempestivamente. Il corollario di queste evidenze è che bisogna evitare che gli interventi rivolti a modificare la terapia siano ritardati fino a 2-3 anni rispetto all'iniziale elevazione dei livelli di HbA_{1c}, esponendo di fatto i pazienti per lunghi periodi a uno stato cronico di iperglicemia. Quest'ultima, se da una parte esercita il suo effetto deleterio sulle complicanze, dall'altra, a causa della glucotossicità, accelera il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare.

A questo insieme di informazioni mancava una conoscenza fondamentale, ovvero quanto può fare l'insulina in questo ambito, considerando che si tratta della più antica ed efficace terapia del diabete.

Lo studio ORIGIN in sintesi

Veniamo a fatti concreti, al disegno, alla casistica, al metodo e ai risultati dello studio. Innanzi tutto, per ottenere il massimo delle informazioni da un così consistente impegno di risorse, si è trattato di uno studio fattoriale 4 x 4, che ha permesso di saggiare su soggetti con IFG e/o IGT o su soggetti con diabete di diagnosi recente, l'efficacia di due terapie indipendenti ovvero l'insulina glargine secondo algoritmo basato sulla glicemia a digiuno o l'aggiunta di acidi grassi omega 3, somministrate "on top" alla terapia cardiovascolare o ipoglicemizzante orale prescritta correntemente. Gli endpoint dello studio erano diversi per il trial glargine rispetto a quello degli omega 3. Nella Figura 1 si riportano gli endpoint compositi della sperimentazione con glargine che sono principalmente trattati in questo articolo. Come si può notare, oltre agli *Hard Endpoint* classici cardiovascolari, spiccano tra i secondari quello sulla conversione a diabete e quelli di studio delle complicanze microvascolari. I soggetti arruolati, di età superiore a 50 anni, dovevano essere affetti da iperglicemia a digiuno (soglia 110 mg/dl) o avere una diagnosi precedente di IGT, oppure essere affetti da DMT2 ma con scompenso definito da un'HbA_{1c} > 9% se in sola dieta, > 8,5% se in dose non massimale di ipoglicemizzanti orali, > 8% se in dose massimale di ipoglicemizzanti orali. Inoltre, era richiesto che il paziente arruo-

Tabella I. Caratteristiche metaboliche basali (n = 12.537).

	N	%
Diabete pre-esistente (per ~5,4 anni)	10321	82
Nuovo diabete	760	6
IFG e/o IGT	1452	12
No farmaci ipoglicemizzanti	5052	40
Metformina	3435	27
Sulfonilurea	3711	30
Altri farmaci ipoglicemizzanti	351	3

Glicemia mediana	125 mg/dl	6,9 mM
HbA _{1c} mediana		6,4%

lato fosse ad alto rischio cardiovascolare secondo criteri che prevedevano o un precedente evento vascolare o di rivascularizzazione o la somma di indicatori di danno d'organo quali proteinuria (micro e macro), ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi carotidea significativa, o ABL index < 0,9. Nella Tabella I sono riportate le caratteristiche metaboliche basali della casistica arruolata: la glicemia a digiuno (125 mg/dl) e l'HbA_{1c} (6,4%) mediane indicano che l'obiettivo di arruolare pazienti non diabetici o con diabete ad alto rischio cardiovascolare, ma non particolarmente scompensato, è stato ottimamente centrato. Tale considerazione è confermata dal tasso di eventi cardiovascolari maggiori rilevato nei sei anni di studio, superiore al 2,9% anno, incidenza tripla rispetto a studi recenti su casistiche di diabetici non complicati.

I soggetti randomizzati a insulina glargine aggiungevano tale terapia a quella convenzionale intensificando la dose serale in base alla glicemia a digiuno del mattino, avendo come obiettivo il raggiungimento di 95 mg/dl al risveglio. Già dopo 1 anno di trial il 50% dei trattati ha raggiunto l'obiettivo di 94 mg/dl (o meno) di glicemia a digiuno. La dose di glargine è passata da 0,31 unità/kg del primo anno a 0,40 unità/kg, la persistenza in trattamento all'insulina si è mantenuta elevata, variando tra il 90% del secondo anno e l'83,5% dell'ultimo. Trattandosi di pazienti reclutati tra quelli a elevato rischio cardiovascolare, le percentuali di trattamento con statine (60%), ACE-inibitori (77%) e antiaggreganti (71%) si sono mantenute elevate per tutti i 6 anni, ma senza significative differenze tra randomizzati a insulina e non. Come già visto, la glicemia a digiuno nei trattati con glargine è scesa a 94 mg/dl già il primo anno ed è rimasta sostanzialmente stabile per tutto lo studio, mentre nei soggetti lasciati a terapia convenzionale è scesa a 119 mg/dl verso il terzo anno per risalire a 123 mg/dl al termine. Nei trattati con glargine l'HbA_{1c} è scesa a 5,9% il primo anno per poi risalire moderatamente sino a 6,2%, mentre nei soggetti lasciati a terapia convenzionale è scesa a 6,2% il primo anno per risalire a 6,5% il sesto anno (Fig. 2).

Dopo sei anni di studio, analisi *ad interim* e statistica finale, sono stati comunicati i risultati relativi ai due endpoint primari e a quelli secondari. Per quanto attiene gli endpoint cardiovascolari, emerge che non vi sono stati effetti positivi, ma neppure negativi, sul rischio cardiovascolare. Per contro, nei soggetti con IFG o IGT vi è stata una riduzione del 20% dei nuovi casi di diabete

Endpoint primario
Morte cardiovascolare o infarto miocardico o ictus
Morte cardiovascolare o infarto miocardico o ictus o rivascularizzazione o ospedalizzazione per scompenso cardiaco
Endpoint secondario
Composito microvascolare (raddoppio dei valori di creatininemia, progressione dell'albuminuria, dialisi/trapianto renale, laser Rx/vitrectomia per la retinopatia)
Nuova diagnosi di diabete di tipo 2 (nei soggetti senza diabete al basale)
Morte per ogni causa

Figura 1. Endpoint principali: trial glargine.

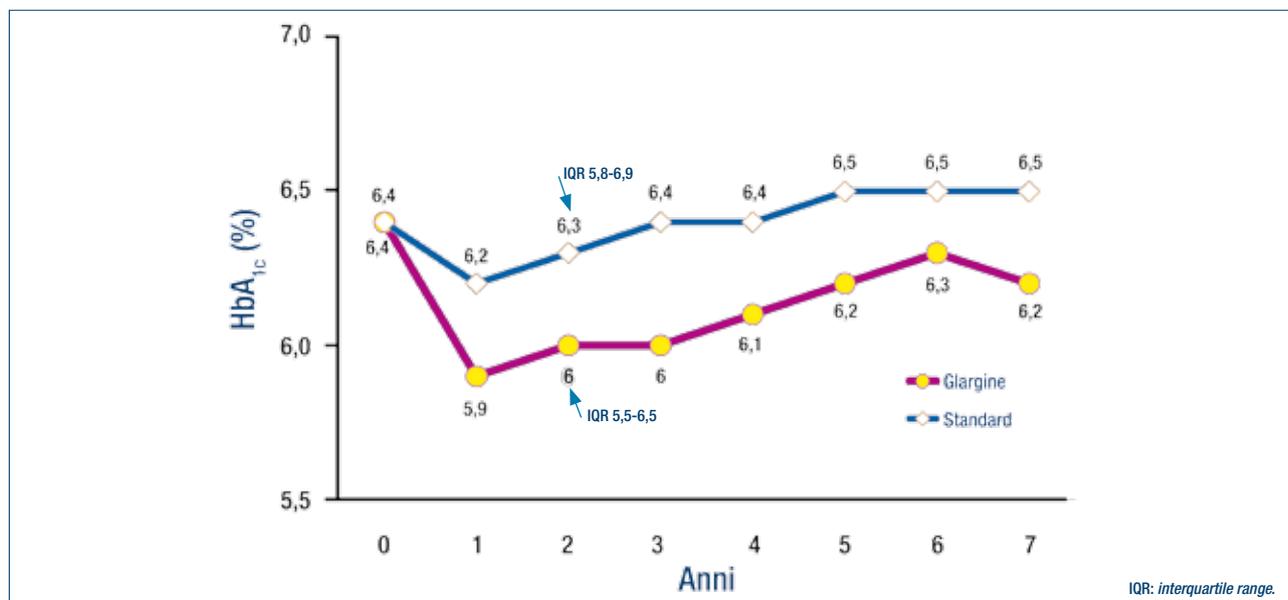


Figura 2.
Livelli mediani di HbA_{1c}.

che sale al 31% se si considerano anche i soggetti non correttamente classificati all'ingresso. Come dati di sicurezza, una particolare attenzione è stata riservata all'incidenza di ipoglicemie, che è riportata nella Tabella II, e all'aumento del peso corporeo. L'incidenza di gravi ipoglicemie è stata bassa, con una frequenza di incidenti stradali attribuibili a glargine nulla. L'aumento di peso è stato altresì molto contenuto con un aumento di soli 1,6 kg tra inizio e fine studio nel gruppo glargine. Infine, molta attesa vi era in merito ai dati relativi al rischio di tumori. Come riportato nella Tabella III, non vi è stato nessun aumento dell'incidenza di neoplasie sia globale sia sede specifico.

Un cenno anche ai risultati del trial parallelo sugli omega 3. Anche in questo caso non sono stati riportati effetti favorevoli sugli outcome cardiovascolari, inclusa l'ospedalizzazione, in parziale disaccordo con altri 10 studi che hanno dato risultati positivi. Gli autori sottolineano tuttavia che i soggetti erano pluri-trattati con farmaci efficaci per la prevenzione cardiovascolare e che ag-

giungendo lo studio ORIGIN alla metanalisi degli undici studi di prevenzione cardiovascolare con PUFA n-3 si ottiene un odd ratio significativo per una prevenzione. Si può pertanto presupporre che l'effetto sia stato attenuato da altre terapie.

Considerazioni conclusive

Il braccio di trattamento con insulina doveva rispondere principalmente a due domande: in soggetti con DMT2 ad alto rischio il trattamento con glargine "on top" riduce la mortalità cardiovascolare? E ancora, nei soggetti con IFG (pre-diabete) lo stesso trattamento riduce l'insorgenza del diabete franco? Dopo sei anni sappiamo con certezza che il trattamento insulinico protratto non aumenta, ma non riduce, gli eventi cardiovascolari e, soprattutto, non aumenta il rischio di tumore. Apprendiamo anche che l'uso precocissimo dell'insulina riduce del 20% l'insorgenza di nuovi

Tabella II. Episodi di ipoglicemia.

	GLARGINE (N = 6264)		STANDARD (N = 6273)		P
	%	N. EPISODI PER 100 PAZIENTI/ANNO	%	N. EPISODI PER 100 PAZIENTI/ANNO	
Tutte non gravi					
1 o più episodi	57	17	25	5	< 0,001
Nessuno	43		75		< 0,001
Confermate non gravi					
1 o più episodi	42	10	14	3	< 0,001
Nessuno	58		86		< 0,001
Gravi					
1 o più episodi	6	1,0	2	0,3	< 0,001

Tabella III. Incidenza di tumori: generale e per tipo (N = 953).

	HR (95% IC)	P	GLARGINE		STANDARD	
			N (%)	TASSO	N (%)	TASSO
Morte per cancro	0,94 (0,77, 1,15)	0,52	189 (3,0)	0,51	201 (3,2)	0,54
Qualsiasi cancro	1,00 (0,88, 1,13)	0,97	476 (7,6)	1,32	477 (7,6)	1,32
Polmone	1,21 (0,87, 1,67)	0,27	80 (1,3)	0,22	66 (1,1)	0,18
Colon	1,09 (0,79, 1,51)	0,61	76 (1,2)	0,21	70 (1,1)	0,19
Mammella	1,01 (0,60, 1,71)	0,95	28 (0,4)	0,08	28 (0,4)	0,08
Prostata	0,94 (0,70, 1,26)	0,70	88 (2,1)	0,36	89 (2,2)	0,38
Melanoma	0,88 (0,44, 1,75)	0,71	15 (0,2)	0,04	17 (0,3)	0,05
Altri	0,95 (0,80, 1,14)	0,59	233 (3,7)	0,64	245 (3,9)	0,67
Cutanei	1,02 (0,78, 1,33)	0,88	110 (1,8)	0,30	108 (1,7)	0,29

casi di diabete. Risultati positivi o deludenti? Per chi si attendeva che la ricerca della normoglicemia a digiuno con glargine riducesse il rischio cardiovascolare qualche delusione ci può essere. Ma la diabetologia in generale tira un bel sospiro di sollievo nel vedere che in un trial di grandi dimensioni l'insulina non si rivela né aterogena né cancerogena, come alcuni studi osservazionali, anche recenti, avevano insinuato.

La variabile "uso dell'insulina" negli studi osservazionali è troppo condizionata dal cosiddetto "indication bias" o bias di attribuzione della terapia. Il clinico tende a prescrivere le terapie più efficaci ai pazienti più gravi, in questo caso più scompensati o con maggior fabbisogno. Questo fa sì che la terapia insulinica, essendo utilizzata spesso tardivamente, si associ, o meglio faccia da indicatore, a esiti peggiori. Addirittura è stata ipotizzata un'associazione con l'inerzia terapeutica, e quindi con trattamenti meno efficaci come prevenzione perché troppo tardivi. Lo studio ORIGIN, con una specificità e una forza statistica basata su numeri che non hanno precedenti, conferma che l'insulina di per sé non ha effetti dannosi né per l'atero né per l'oncogenesi.

Questo via libera all'uso dell'insulina permetterà di intervenire con più tempestività per mantenere l'emoglobina glicata sotto il 7%, condizione fondamentale per la prevenzione delle classiche complicanze dell'occhio, del rene e dei nervi. Per la prevenzione cardiovascolare, oltre alla metformina, in attesa di risposte da trial in corso su farmaci innovativi, ci si dovrà impegnare per un controllo rigoroso di lipidi e ipertensione. Senza contare che, come è avvenuto in molti trial cardiovascolari degli ultimi anni, l'arruolamento di pazienti, con diabete e non, in terapia libera con statine, antipertensivi e antiaggreganti, rende molto difficile enucleare un effetto autonomo di un trattamento, in questo caso dell'insulina glargine. L'effetto di mascheramento di altri farmaci, non permette di escludere effetti positivi indipendenti.

Concludendo, dallo studio ORIGIN emergono messaggi che rafforzano una visione quanto mai precoce della cura, cura volta al trattamento mirato e tempestivo dell'iperglicemia. Un messaggio importante è che utilizzare anche precocemente, a volte per uso transitorio, l'insulina è scevro da rischi. L'utilizzo precoce di glargine dimostra di rallentare la progressione della disglucemia a fronte di effetti sul rischio di ipoglicemie molto contenuti, pari a un

decimo di quelli registrati negli studi ACCORD e VADT. Infine, la prevenzione della conversione a diabete dell'IFG, IGT può essere fatta in vari modi, tutti *evidence-based*, ad esempio agendo sullo stile di vita o con farmaci o addirittura con l'insulina, come in questo trial, a ulteriore conferma che il messaggio chiave del progetto SUBITO!, *the earlier the better*, ha solide basi scientifiche.

Bibliografia di riferimento

- Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. *Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the Epi-DREAM cohort study.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011 May 6 (Epub ahead of print).
- Gerstein HC, Islam S, Anand S, et al. *Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study.* Diabetologia 2010;53:2509-17.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. *Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies.* Diabetes Res Clin Pract 2007;78:305-12.
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. *n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia.* N Engl J Med 2012;367:309-18.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia.* N Engl J Med 2012;367:319-28.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.* Lancet 2010;375:2215-22.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. *Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults.* N Engl J Med 2010;362:800-11.
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death.* N Engl J Med 2011;364:829-41.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. *Pathogenesis of type 2 diabetes.* Endocr Res 2007;32:19-37.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes.* Diabetologia 2009;52:2288-98.
- Turner RC, Holman RR. *Insulin rather than glucose homeostasis in the pathophysiology of diabetes.* Lancet 1976;1:1272-4.

Il ruolo dei “diabetici” nell'educazione sanitaria “Il diabetico guida”

Riassunto

Il diabetico guida o persona esperta del diabete mellito è una figura del volontariato formata per collaborare con medici di medicina generale (MMG) e servizi diabetologia per diffondere informazioni corrette su stili di vita e gestione giornaliera del diabete insegnando la pratica di un autocontrollo “utile” adattato alla persona.

Dall'approvazione della legge 16 marzo 1987, n. 115, dove all'articolo 9 si legge che “... le unità sanitarie locali si avvalgono della collaborazione e dell'aiuto delle associazioni di volontariato nelle forme e nei limiti previsti dall'articolo 45 della legge 23 dicembre 1978, n. 833”, è scaturita l'importanza di dare alle associazioni di volontariato un ruolo autonomo che le ponesse, insieme agli esperti, nel panorama assistenziale di una malattia ad alto interesse sociale così come ripreso nelle raccomandazioni per l'attuazione della Dichiarazione di Saint Vincent, promulgate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Un contributo essenziale viene dato dalla formazione dei “diabetici guida”, operatori volontari che svolgono attività d'educazione sanitaria rivolte in particolare all'autocontrollo e all'autogestione. Nelle malattie croniche è importante che la persona che ne è affetta impari a convivere pacificamente mettendo in atto tutte le opportunità che gli consentano di vivere una vita normale. Perché ciò si realizzi occorre che tutti gli attori dell'educazione sanitaria collaborino attivamente in modo concordato e definito affinché ciascuno operi con le proprie competenze nel proprio ambito senza interferire se non a scopo di migliorare la qualità dell'educazione trasmessa tenendo conto di quanto quello che trasmette venga effettivamente recepito.

La *locandina*, adottata da Diabete Forum come “testimonial” veicola tre importantissimi messaggi:

- *peggio del diabete è l'ignoranza*, intesa come non conoscenza. A 40 anni dalla sua creazione è, purtroppo, una frase ancora vera, dato che le persone con diabete incontrano problemi tutte le volte che si trovano a contatto con persone che non lo conoscono. *Nella scuola, nello sport, nel lavoro e nella vita di tutti i giorni*;
- *impara a conoscere il tuo diabete*: è importante in quanto il diabete è uno, ma il metabolismo è diverso da persona a persona, per cui è indispensabile che ogni persona conosca le proprie reazioni relativamente all'alimentazione, allo sport, alla terapia. Questo va oltre ogni manuale, perché tutto *deve essere adattato alla singola persona con diabete*.
- *associazione, un valido aiuto per una migliore qualità di vita*: tutte le persone che si rivolgono alle associazioni “preparate”, con *volontari* formati come “Esperto-guida per persone con diabete mellito”, possono trovare informazioni utili per la vita di tutti i giorni.

Per utilizzare i messaggi e renderli positivi nel novembre del 1991 due MMG, il dott. Paolo Andrea Sanesi (endocrinologo) e il dott. Stefano Giovannoni (formatore SIMG) che da anni collaboravano all'educazione delle persone con diabete nell'ambito dell'Associazione locale, pubblicarono nell'editoriale n. 9 dell'Anno VIII della SIMG la proposta di una nuova figura del panorama assistenziale “Il diabetico guida”. Opportunità che è stata ampiamente discussa, spesso contrastata da interpretazioni individuali, personali o di categoria, che ne hanno rallentato l'attuazione pratica.

Finalmente grazie all'interessamento della Federazione Regionale Associazioni Toscane Diabetiche che portò la proposta in Commissione Regionale dove, il 1° dicembre 2003, venne fi-

Roberto Cocci

Presidente di Diabete Forum
(Giovani e adulti uniti per il diabete),
Vice Presidente di Diabete Italia

PAROLE CHIAVE

Diabetico guida • Diabete mellito

CORRISPONDENZA

ROBERTO COCCI
info@diabeteforum.org

nalmente approvata con la Delibera 1275 Regione Toscana che purtroppo ancora oggi è applicata a macchia di leopardo tra le varie aziende sollecitata dalle associazioni delle persone con diabete, spesso contrastata o messa in dubbio da operatori sanitari specialisti e/o da MMG.

Spero che questo articolo riesca a togliere quei dubbi assurdi ancora oggi esistenti, che generano paure di perdere il proprio "potere" anziché utilizzare personale volontario che può essere di grande aiuto.

Diabetico guida: obiettivi e scopi

Individuare persone, in grado di:

- dare un contributo nell'educazione all'autocontrollo e dell'autogestione del diabete, in collaborazione con i servizi di diabetologia, i MMG e i pediatri di libera scelta (PLS);
- occuparsi dell'educazione tecnico-pratica delle persone con diabete, insegnando l'autocontrollo, e i corretti stili di vita oltre alla capacità di trasmettere un'importante sostegno psicologico.

Formare del personale qualificato, in grado di:

- divulgare la conoscenza della malattia in rapporto al diabete e alla sua prevenzione delle complicanze per il tipo 2 della diagnosi precoce per il tipo 1;
- instaurare un legame tra i diabetici per uno scambio di esperienze, per un aiuto reciproco sul come affrontare le implicazioni psico-fisiche della malattia;
- sensibilizzare la pubblica opinione sui tanti problemi connessi con questa "malattia";
- collaborare all'educazione dei pazienti con i MMG, i pediatri di libera scelta, i servizi di diabetologia e le istituzioni che lo richiedono in particolare sull'autocontrollo e corretti stili di vita e uso appropriato dei presidi in modo utile evitando sprechi;
- sostenere i pazienti nelle varie attività, scuola, sport, lavoro, dando appoggio morale, e contribuendo a chiarire e possibilmente risolvere eventuali problematiche che possono insorgere;
- educare a una corretta conduzione di modalità di vita giornaliera;
- essere da esempio, con il proprio vissuto per un migliore approccio con la "malattia";
- istruire e informare su:
 - "corretto" e oculato impiego dell'autocontrollo come, quando farlo e perché;
 - utilizzazione pratica di strumenti per la misurazione della glicemia, glicosuria e corpi chetonici;
 - modalità di conservazione e trasporto dell'insulina;
 - esatta tecnica di esecuzione delle iniezioni sottocutanee;
 - accurata compilazione del diario delle glicemie.

Il diabetico guida (DG) oggi persona esperta del diabete mellito non è una mina vagante come alcuni la definiscono ma è un aiuto importante per arrivare a un'assistenza integrata veramente efficace nella quale tutti gli attori: istituzioni, MMG e pediatri, specialisti ed équipe diabetologiche, associazioni delle persone con diabete interagiscono ciascuno con i propri ruoli e le proprie competenze migliorando notevolmente la qualità di vita delle persone affette da diabete e la compliance per l'adesione ai corretti stili di vita, e al corretto utilizzo dei presidi affinché vengano utilizzati in modo corretto e senza inutili e costosi sprechi.

Il "DG" è un diabetico *che sa, che sa fare, che sa essere*, ma soprattutto, che *sa far fare* è in grado di meglio far accettare la "malattia" insegnando tutti gli accorgimenti, sia con le parole, ma anche con l'esempio, prestando la propria opera all'interno delle associazioni dove unisce al sapere tecnico, l'acquisizione di esperienze pratiche, sulle problematiche giornaliere.

È una persona che dedica gran parte del suo tempo libero ai "contatti umani" con chi, inviato dal proprio medico, dal servizio, dal farmacista o da amici, sempre più spesso si rivolge all'associazione, una figura perfettamente qualificata a occuparsi dell'educazione tecnico-pratica di pazienti affetti da diabete e dei loro familiari. È ormai accertato che affinché una comunicazione sia efficace, occorre che le parole e i concetti siano comprensibili, cioè chi parla e chi ascolta deve essere in perfetta sintonia, più si parla la stessa lingua e maggiore sarà la comprensione.

Per questo MMG, pediatri ed équipe diabetologiche devono imparare a parlare la stessa lingua solo così avremo un'assistenza integrata funzionale e funzionante.

Essere parte attiva: il non-paziente

Nei Paesi avanzati il nemico principale della salute è costituito dalle malattie croniche.

Il diabete in questo è in buona compagnia: obesità, ipertensione, dislipidemia, epatiti e via elencando. Il sistema sanitario è nato e si è sviluppato in base al paradigma delle malattie acute e fa fatica a cambiare mentalità. Anche il paziente, del resto, fa fatica a far diagnosticare e a curare una patologia che non dà sintomi e si esprime attraverso un aumento dei livelli di rischio.

La Diabetologia ha tracciato una strada disegnando un contesto, quello dell'*empowerment*, nel quale la persona con diabete si accorge di essere protagonista e di avere nel medico di famiglia, e nel team diabetologico, un "*coach*", partner importante, ma non decisivo come sono le sue scelte.

L'educazione terapeutica: un livello essenziale di assistenza

Vi è un pericolo in questo. Che dietro l'*empowerment* vi sia la pura e semplice delega al paziente.

Il sistema sanitario può dire alla persona con diabete: "Arrangiatiti", o può dirgli: "Ecco: ti ho dato gli strumenti, sono pronto ad aiutarti e a discutere con te i risultati, ma so che sei tu a dover combattere il diabete ogni ora, ogni giorno".

La differenza fra questi due atteggiamenti si chiama educazione terapeutica. Se la persona con diabete ha le informazioni è "re", se non le ha, è "suddito", schiavo della sua condizione.

A tal proposito, il fatto che un sistema sanitario regionale preveda o non preveda dei DRG appositi per gli interventi educativi individuali e di gruppo è un fattore dirimente. È uno scandalo che l'educazione terapeutica non faccia parte dei Livelli Essenziali di Assistenza e che solo poche Regioni prevedano un DRG "educazione". Le altre lasciano alla buona volontà dei singoli Team il trovare ritagli di tempo e modalità per fare informazione, per forza di cose poco sostenibili.

Adesione convinta al progetto terapeutico in un dialogo con il team

Nuove insuline, nuovi farmaci orali, nuovi sistemi per l'autocontrollo domiciliare non solo non bastano, ma servono a poco se la persona con diabete non sa come usarli. Viceversa, se la persona con diabete e i suoi familiari ricevono la formazione necessaria, potranno aderire al progetto terapeutico che viene loro proposto, potranno discuterlo e adattarlo alla loro vita in modo attivo e convinto. Per quanto necessarie, non bastano le sole simpatia, apertura, disponibilità del medico, ma è l'informazione il presupposto di un buon rapporto tra paziente medici e team diabetologico.

Cure accessibili, senza sprechi, sovrapposizioni e lacune

Il paradigma della gestione integrata si è frastagliato in molte Regioni in una pluralità di percorsi diagnostici terapeutici, di "quasi percorsi" e di "non percorsi".

Le competenze dei MMG e pediatri, dei team diabetologici e di altri specialisti SE NON CONDIVISE si sovrappongono o non si collegano. Troppo spesso tocca al paziente mettere in contatto gli uni con gli altri, decidere da sé se è il caso di accedere all'uno o all'altro.

Occorre quindi che:

- vi siano standard condivisi e rispettati, che regolano l'accesso al medico di base e al centro specialistico senza sprechi né lacune;
- in un centro la persona con diabete sia seguita sempre dalla stessa persona, pena la rottura di un legame che è emotivo ma anche funzionale;
- MMG e centro definiscano agende con appuntamenti presso le unità operative specialistiche esterne alla diabetologia.

Da questa locandina risulta chiaro che per arrivare a convivere pacificamente con un compagno scomodo come il diabete, è importante il coinvolgimento di tutti gli attori e in particolare delle associazioni che hanno tra i loro volontari delle "persone esperte del diabete", che devono essere inserite nelle strutture per incontri di educazione di gruppo presso i moduli della Sanità d'iniziativa, o CCM o progetto Igea.

L'assistenza integrata sarà più efficace se tutti, Istituzioni, MMG e pediatri, servizi specialistici e centri di riferimento regionali, associazioni delle persone con diabete, collaborano, uniti, al raggiungimento di una "migliore assistenza e migliore qualità di vita delle persone con diabete".

Il medico di famiglia, di fronte a un paziente diabetico, dovrebbe far suo il ruolo fondamentale di educatore a tempo pieno: spesso, tuttavia, numerosi impegni gli impediscono di istruire adeguatamente il proprio paziente, al quale viene così a mancare l'esperienza pratica necessaria all'attuazione dell'autocontrollo: in questo compito il medico potrebbe venire aiutato dal "DG", una figura che trova la sua più corretta collocazione proprio nella collaborazione con il MMG.

Un ruolo importantissimo per la prevenzione di complicanze e la diagnosi precoce è sempre stato quello del MMG e in questo ambito è necessario concordarne una maggior partecipazione e condivisione dei percorsi educativi e terapeutici.

il DIABETE

- ✗ non diagnosticato precocemente
- ✗ non conosciuto e non accettato per quello che realmente è
- ✗ non affrontato con un corretto "stile di vita"
- ✗ non gestito in modo corretto, con la collaborazione e l'integrazione tra medici (specialistici diabetologi, MMG, pediatri, ecc.) e pazienti, con il contributo delle Associazioni

è una MALATTIA CRONICA che:

aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e in tempi brevi può portare a complicanze gravi e invalidanti come cecità, dialisi, amputazione arti inferiori

il DIABETE

- ✗ diagnosticato precocemente
- ✗ conosciuto e non accettato per quello che realmente è
- ✗ affrontato da pazienti e familiari con un corretto "stile di vita"
- ✗ gestito in modo integrato e coordinato (medici specialistici, diabetologi, MMG, pediatri, ecc.) e dai pazienti, con il contributo delle Associazioni

è una CONDIZIONE che:

permette un'ottima qualità di vita, uguale se non addirittura superiore a quella delle persone non colpite da questa patologia, a dimostrazione che con il diabete si può convivere serenamente.

Questo fortunatamente oggi sta migliorando grazie al Progetto IGEA o al CCM (Sanità d'iniziativa) dove, persone esperte del diabete mellito sono inserite nel team che effettua incontri di informazione negli studi medici associati, e in Toscana si vedono i primi risultati positivi che sono di fatto una assistenza integrata di ottimo livello.

Dove si possono trovare o formare gli esperti del diabete "volontari"?

Quelli già formati sono disponibili presso le Associazioni dei pazienti che hanno fatto corsi di formazione. Sarebbe auspicabile l'attivazione di registri pubblici aziendali e/o regionali come indicato nel progetto richiesto al Ministero della salute. Problemi "burocratici" in quanto il DG non è personale sanitario ma volontario i tempi di attivazione non sono ancora maturi. Dove oggi non esistono DG i MMG e i servizi specialistici possono in collaborazione proporre di formare persone disponibili contattando le associazioni attive sul territorio che in pratica sono effettivamente già esperte ma alle quali un attestato di formazione conferisce una maggiore garanzia di affidabilità, per i MMG i servizi specialistici le istituzioni che li effettuano e per le persone che si rivolgono all'associazione.

Sezione di autovalutazione

1 Il DG o persona esperta del diabete mellito può fare corsi di educazione sanitaria?

- Sì solo in collaborazione con MMG o servizi specialistici
- Sì solo se richiesto da Istituzioni Sanitarie locali o regionali
- Sì con varie collaborazioni ma solo se in possesso dell'attestato di formazione
- No

2 Il DG o persona esperta del diabete mellito può fare corsi di educazione terapeutica?

- No
- Sì
- Sì solo se richiesto dai MMG
- Sì solo se richiesto dai servizi di diabetologia locali

3 Da chi può essere richiesto o attivato il corso di Formazione per Esperto del Diabete Mellito?

- Solo dall'Associazione delle persone con diabete locale
- Solo dai MMG
- Solo dai servizi specialistici di diabetologia
- Da accordi tra almeno due o più delle figure sopra indicate

4 A chi può essere utile il DG o esperto del diabete mellito?

- A tutte le persone che afferiscono presso le associazioni che hanno soci con attestato DG
- Ai MMG per aiuto nell'educazione su stili di vita e gestione del diabete
- Ai servizi specialistici di diabetologia per una collaborazione concordata
- A tutte le precedenti

Da malato cronico a paziente esperto

Il diabete è una malattia cronica in continua e inarrestabile crescita con previsioni di 366 milioni di diabetici nel mondo entro il 2030, destinata a divenire la quarta causa di morte nei paesi industrializzati.

Da ciò la necessità di applicare alla gestione del diabete il *chronic care model*: modello che prevede una gestione integrata della patologia, in cui ognuno svolga una funzione ben definita. Tuttavia, l'organizzazione ospedaliera e territoriale non è da sola sufficiente nella gestione del paziente diabetico. Ruolo fondamentale è svolto dalle associazioni di volontariato, già riconosciute a pieno titolo dalla legge 115/87, la cui importanza è stata sottolineata anche nel piano Sanitario Nazionale 2011-2013. Tale Piano promuove il ruolo attivo del cittadino e delle associazioni nella gestione e nel controllo delle prestazioni del servizio sanitario, la partecipazione sostenibile dei pazienti e delle loro associazioni negli organismi e nei processi decisionali e il coinvolgimento dei familiari e delle associazioni di volontariato nei percorsi sanitari.

In particolare, alle associazioni di volontariato il compito di formare il *patient empowerment*, anche noto come il "paziente esperto". Tale figura fa riferimento al paziente che, attraverso programmi di educazione terapeutica, venga messo in condizione di conoscere la malattia e di autogestirla. L'educazione terapeutica fa sì che il paziente diabetico non ricopra più un ruolo passivo nella gestione della propria malattia, ma venga chiamato a svolgere un ruolo attivo, coinvolto in prima persona, divenendo così in grado di trasferire le nozioni acquisite agli altri pazienti diabetici, con i quali condivide la malattia, i problemi e le difficoltà a essa correlati. Attraverso questo confronto, i pazienti diventano pertanto promotori del proprio stato di salute.

Attraverso l'educazione terapeutica il paziente diviene protagonista del processo di cura e acquisisce tutti gli strumenti e le competenze necessarie per diventare "esperto" nella convivenza con la malattia. Il paziente esperto è colui che *sa*, in quanto conosce il diabete e le sue complicanze; *sa fare*, perché ha imparato a gestire la terapia; *sa essere*, in quanto ha compreso l'importanza fondamentale dell'esercizio fisico e dell'alimentazione; *sa divenire*, perché attraverso l'automonitoraggio glicemico e la compilazione del diario, ha le competenze per vivere la quotidianità con la malattia; infine *sa governare* in quanto è stato responsabilizzato al percorso di cura. Il paziente esperto dunque è colui che, insieme al team diabetologico, al medico di medicina generale e al pediatra di libera scelta si assume e condivide la responsabilità della terapia e del proprio stato di salute.

Gaudenzio Stagno

Servizio di Diabetologia, ASP 5, Ospedale di Palmi, Reggio Calabria

Monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel diabete di tipo 2: l'esperienza della regione Sicilia in uno studio osservazionale

Progetto AIFA SIMG UNIME Sicilia

Riassunto

Nell'ambito della ricerca indipendente sostenuta dall'Agenzia Italiana del Farmaco, la Società Italiana di Medicina Generale, il Dipartimento di Farmacologia Clinica dell'Università di Messina e l'Associazione Medici Diabetologi Italiani hanno proposto un progetto di ricerca, strutturato come studio osservazionale prospettico, della durata di tre anni per la valutazione del monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nella normale pratica clinica.

La ricerca prevede il monitoraggio della prescrizione dei farmaci ipoglicemizzanti in una coorte di pazienti diabetici afferenti agli ambulatori di un gruppo di ricercatori della Medicina Generale delle nove province siciliane e a selezionati centri specialistici di diabetologia regionali. Quest'articolo analizza i dati preliminari riguardanti la coorte dei pazienti seguiti dalla Medicina Generale, valutando le informazioni sui farmaci e le indubbe ricadute sulla normale pratica clinica.

Lo studio fornisce una fotografia dell'assistenza al malato con diabete di tipo 2, tramite l'analisi delle prescrizioni e l'attenzione della Medicina Generale rivolta alle ADR dei farmaci prescritti.

A questo proposito è interessante sottolineare come dai dati registrati sino ad oggi vi sia stata una maggiore attenzione nei confronti dei farmaci noti e ampiamente gestiti dal medico di medicina generale ma sia subentrata quella nei confronti di quei farmaci di pertinenza prettamente specialistica. Attenzione che investe non solo le eventuali ADR da farmaco, ma anche la gestione ambulatoriale di tali farmaci nella pratica clinica quotidiana, perseguendo pertanto l'obiettivo dell'assistenza integrata tra ospedale e territorio.

Premesse

Nell'ambito dello sviluppo della ricerca indipendente sui farmaci, finanziata ai sensi dell'art. 48, comma 19 della legge n. 326/2003, l'Agenzia Italiana del Farmaco, promuove ricerche con particolare.

Attenzione alle aree che:

- a. soffrono di una cronica carenza d'interesse di mercato, per esempio per la relativa rarità delle popolazioni coinvolte e perché i farmaci non sono più coperti da brevetto;
- b. coincidono con grandi popolazioni e problemi che per la loro estensione possono avere implicazioni importanti a livello di salute pubblica e di sostenibilità economica;
- c. riguardano popolazioni che di norma sono escluse dagli studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, quali ad esempio neonati e bambini, donne in età fertile e in gravidanza, grandi anziani.

Lo scopo è di raccogliere le informazioni sulle ricerche cliniche svolte in Italia dal 2000, fotografare in tempo reale, non solo l'andamento della ricerca clinica, ma soprattutto di evidenziarne gli aspetti peculiari e le inevitabili criticità, così da introdurre i necessari correttivi (di controllo e di sistema) per sostenere e sviluppare l'intero settore.

I dati raccolti dall'Osservatorio sono, infatti, pubblicati annualmente in un volume, la cui sintesi è disponibile online, nel quale sono riportate le informazioni sugli studi approvati dai comitati etici del territorio, suddivise e analizzate per fase, per principio attivo, per area terapeutica, per promotore pubblico o privato ¹.

Concetta Bonfiglio¹
Umberto Alecci³
Gianluca Trifirò¹
Saffi Giustini²
Valentina Ientile¹
Valentina Pizzimenti¹

¹ Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina;
² Responsabile Nazionale Area Farmaco SIMG; ³ Responsabile Nazionale Area Formazione SIMG

PAROLE CHIAVE

Monitoraggio • Farmaci iporali • Agenzia Italiana del Farmaco • Eventi avversi (ADR)

CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI
 umalecci@tin.it

L'Osservatorio sull'impiego dei medicinali, rapporto OsMed, presentato ogni anno, a partire dal 1999, ha fornito nel corso degli anni, un' interessante fotografia sull'uso dei farmaci, fornendo dati di prescrizione nazionali e regionali, con particolare attenzione alla spesa farmaceutica.

La possibilità di avere un'analisi distribuita negli anni permette di utilizzare tali dati come uno strumento correttivo.

In effetti il contesto di diagnosi e cura di molte patologie rilevanti in termini di salute pubblica appartiene all'ambito delle cure extra ospedaliere e quindi territoriali mentre la valutazione controllata dei profili di efficacia e sicurezza dei farmaci, deve essere condotta nelle condizioni e secondo le modalità delle realtà assistenziali.

Appare evidente che, l'integrazione della Medicina Generale con la ricerca clinica nazionale, rappresenti non solo un valore aggiunto formativo ma anche un sicuro metodo per acquisire informazioni sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, e soprattutto di applicarle a popolazioni di pazienti reali, e non sottoposti ad un rigore metodologico di ricerca che pur rispettando i parametri selettivi, risulta poi poco spendibile nella pratica quotidiana ².

Disegno dello studio e metodi

Il progetto si propone di istituire una rete integrata di Centri Diabetologia (CD) e medici di medicina generale (MMG) che, a livello regionale, possano raccogliere informazioni sugli *eventi avversi delle terapie farmacologiche antidiabetiche*, effettuando un follow-up a lungo termine.

I dati raccolti forniranno, nello stesso tempo, dati di appropriatezza prescrittiva, farmaco utilizzazione e gestione clinica delle cure. La durata della ricerca è di tre anni sono coinvolti nove centri di diabetologia regionali e sessanta MMG divisi nelle nove province siciliane.

Il centro coordinatore si occuperà di istituire un database che raccolga tutte le schede di monitoraggio, inserire i dati ricevuti, elaborarli e fornire report ai partecipanti al progetto e alla Regione.

Il reclutamento dei pazienti, nell'ambito della MMG, è iniziato nel novembre 2010 e il monitoraggio si concluderà nel dicembre 2013. Sono stati reclutati i primi 15 pazienti consecutivi per i quali si sia ritenuto opportuno iniziare un trattamento farmacologico o modificare (con aggiunta o sostituzione di un farmaco) quello già in atto.

Per ogni paziente veniva compilata la scheda d'inizio trattamento contenente i dati clinici del paziente con particolare attenzione agli indicatori di cura del diabete e delle complicanze, alla prescrizione effettuata, alla terapia in atto alle comorbidità (Tabb. I, II). I dati raccolti sono inviati al Centro di Riferimento Regionale Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università degli Studi di Messina e inseriti in un data base informatico.

A tutti i pazienti arruolati veniva somministrato dal Monitor un questionario pre-strutturato a cadenza prima, seconda settimana, primo, secondo e terzo mese dall'arruolamento con l'intento di monitorare le eventuali reazioni avverse, l'aderenza del paziente, le eventuali ipoglicemie, i motivi della sospensione o modifica del farmaco (Tab. III).

Tabella I. Scheda arruolamento paziente.

MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI NEL DIABETE DI TIPO II. VALUTAZIONE DI EVENTI AVVERSI			
SCHEDA INIZIO TRATTAMENTO			
MMG			
Data Compilazione: _____			
Nome Medico: _____			
Indirizzo: _____			
Telefono: _____		Cell: _____	E-mail _____
PAZIENTE			
Nome e Cognome: _____		Codice Fiscale: _____	
Luogo e Data di Nascita: _____		Sesso: _____	M F
Indirizzo: _____			
Telefono: _____		Cell: _____	E-mail _____

Tabella II. Scheda dati clinici.

DIABETE: DATI CLINICI		
Data Esordio: _____	Peso (Kg): _____	Altezza (cm): _____
Circonferenza vita (cm): _____		Glicemia a digiuno (mg/dL): _____
HbA1c (%): _____		Riferimento laboratorio HbA1c (%amin- *max): _____
COMPLICANZE DEL DIABETE		
RETINOPATIA <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non proliferante <input type="checkbox"/> proliferante <input type="checkbox"/> laser trattata		
NEFROPATIA <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> microalbuminuria <input type="checkbox"/> macroalbuminuria <input type="checkbox"/> insufficienza renale		
NEUROPATIA <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> asintomatica <input type="checkbox"/> sintomatica		
EVENTI CARDIOVASCOLARI		
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> progressivo evento ischemico cerebrale <input type="checkbox"/> arteriopatia periferica		
<input type="checkbox"/> progressivo evento ischemico coronarico <input type="checkbox"/> cardiopatia ischemica asintomatica		
ALTRE PATOLOGIE		
Iperuricemia: <input type="checkbox"/>	Ipercolesterolemia: <input type="checkbox"/>	BPCO: <input type="checkbox"/>
Scompenso cardiaco: <input type="checkbox"/>	Data Esordio: _____	
Altre Patologia: _____		
Data Esordio: _____		
Antidiabetico(i) prescritto(i)		
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Altro(i) antidiabetico(i) in terapia		
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Sospeso: _____
Altri farmaci assunti dal paziente		
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Cronico <input type="checkbox"/> Al bisogno <input type="checkbox"/>
Farmaco: _____	Dose (mg die): _____	Data inizio: _____ Cronico <input type="checkbox"/> Al bisogno <input type="checkbox"/>

Il paziente che per qualsiasi motivo riferiva al Monitor una manifestazione clinica di disturbo alla terapia prescritta veniva inviato al medico ricercatore per gli interventi necessari.

Dal quarto mese in poi a cadenza quadrimestrale il paziente arruolato veniva seguito dal medico con una visita di follow-up a quattro, otto, dodici mesi per i tre anni consecutivi di durata del progetto (Tabb. IV, V).

La visita prevede un aggiornamento dei dati clinici con particolare attenzione al controllo metabolico della patologia diabetica

Tabella III. Questionario pre-strutturato.

MMG

Data Valutazione: _____
 Struttura: _____ Nome Medico: _____

PAZIENTE

Nome e Cognome: _____ Codice Fiscale: _____
 Follow up n: _____
 1° settimana 2° settimana 1° mese 2° mese 3° mese

1) Terapia antidiabetica (indicare quale): _____
 *Promuove la terapia prescritta? sì no, senza modifica sì, con modifica no
 *Descrivere dettagliatamente eventuali modifiche e problemi di aderenza alla terapia da parte del paziente

2) Ha aggiunto altri farmaci (piante medicinali/integratori) in questo periodo, oltre a quelli prescritti e segnalati alla visita iniziale? sì no
 *Se sì, indicare quali, il motivo d'uso e per quanto tempo?

Farmaco: _____ Altra: _____ Dose (mg/die): _____ Durata: _____ Cronico Al bisogno
 Farmaco: _____ Altra: _____ Dose (mg/die): _____ Durata: _____ Cronico Al bisogno

3) Glicemia
 Ha avuto episodi di ipoglicemia in questo periodo? sì no
 *Se sì, quali sono stati i valori? _____

4) Reazioni avverse
 Ha avuto qualche disturbo (che potrebbe in qualche modo essere legato ai farmaci)? sì no
 *Può descriverne i sintomi? _____
 Descrivere dettagliatamente eventuali eventi avversi ai farmaci antidiabetici

1) Evento clinico*: _____ Data Esordio: _____
 2) Evento clinico*: _____ Data Esordio: _____
 3) ...

*Nell'eventualità venga sospettata l'insorgenza di un evento avverso da antidiabetico il monitor provvederà ad invitare il paziente a farsi visitare dal Centro a compilare la scheda di segnalazione di evento avverso

5) Altri problemi clinici che abbiano portato a ricerche, accesso a pronto soccorso, visite mediche nell'ultimo periodo, anche se non attribuiti ai farmaci

1) Evento clinico/patologia*: _____ Data Esordio: _____
 2) Evento clinico/patologia*: _____ Data Esordio: _____
 3) ...

Altra: _____

agli indicatori standard previsti per il monitoraggio clinico³ delle complicanze, alla registrazione di eventuali ipoglicemie, alla comparsa di reazione avversa a farmaco⁴. Veniva inoltre richiesto un aggiornamento continuo della terapia del paziente e della comparsa di eventuali sopraggiunte compli-

Tabella IV. Scheda follow-up (MMG).

SCHEDA FOLLOW UP

MMG

Data Valutazione: _____
 Struttura: _____ Nome Medico: _____
 Telefono: _____ Cell: _____ E-mail: _____

PAZIENTE

Nome e Cognome: _____ Codice Fiscale: _____
 Anno di trattamento n: _____
 1° 2° 3°
 Follow up del mese n: _____
 4° 8° 12°

DIABETE: AGGIORNAMENTO DATI CLINICI

Data Esordio: _____ Peso (Kg): _____ Altezza (cm): _____
 Circonferenza vita (cm): _____ Glicemia a digiuno (mg/dL): _____
 HbA1c (%): _____ Riferimento laboratorio HbA1c (%min-%amax): _____

Tabella V. Segnalazione reazioni avverse (MMG).

IPOGLICEMIE

il paziente ha avuto episodi di ipoglicemia negli ultimi 4 mesi? sì* no

*Se sì, quali sono stati i sintomi? _____
 *Quali erano i valori glicemici (se rilevati)? _____
 *Quali provvedimenti sono stati presi e da chi? _____

REAZIONI AVVERSE

Reazioni avverse*: sì no

*N.B.: Se si sono verificate reazioni avverse compilare la scheda di segnalazione ed inviarla al referente di farmacovigilanza della propria struttura (in allegato scheda ministeriale e fax predefinito ad hoc per ciascuna struttura)

Eventi clinici rilevanti o altre patologie insorte negli ultimi 4 mesi

1) Evento clinico/patologia*: _____ Data Esordio: _____
 2) Evento clinico/patologia*: _____ Data Esordio: _____
 3) ...

*Descrizione dettagliata degli eventi clinici rilevanti (esito, diagnosi, esami di laboratorio, ecc.)

1) Evento clinico/patologia*: _____
 2) Evento clinico/patologia*: _____
 3) ...

canze o patologie degne di nota che il ricercatore ritenesse utile inserire.

Il sistema a regime permette un intensivo monitoraggio clinico farmacologico con indubbi benefici assistenziali.

Esistono evidenze scientifiche che dimostrano come lo stretto controllo glicemico, il monitoraggio dei fattori di rischio, riducono il rischio d'insorgenza e progressione della malattia e questo dato oramai è molto correlato alla riduzione dell'emoglobina glicata⁶.

Analisi dei risultati

Dal novembre 2010 al maggio 2012 sono stati arruolati 967 pazienti 512 maschi e 455 donne di età compresa tra i 23 e i 82 anni con età media di 66 ds 11,7 (Tab. VI).

I dati attualmente registrati sul data base riguardano i primi 700 pazienti (Tab. VII).

Di questi il 41,7% erano pazienti che presentavano una prima prescrizione di farmaco antidiabetico all'arruolamento, il 34,7% erano pazienti in trattamento a cui veniva aggiunto un altro farmaco, il 23,6% erano pazienti già in trattamento a cui veniva sospeso il precedente trattamento e inserito uno nuovo.

Il quadro clinico dei pazienti presentava un'articolato di comorbidità raffigurato dalla Tabella VIII, in grande evidenza la presenza

Tabella VI. Pazienti arruolati.

Pazienti inseriti nel database	967
Maschi	512
Femmine	455
Età media	65,4
*Naive al **TO	41,7%
*Add-on al TO	34,7%
*Switcher al TO	23,6%

Tabella VII. Quadro pazienti arruolati per sesso ed età.

	MMG	
	PAZIENTI CARICATI N = 700	% SUL TOTALE
Sesso		
Maschi	361	51,6
Femmine	339	48,4
Età		
Media \pm DS	66 \pm 11,7	
Fasce d'età		
< 45	31	4,4
45-65	302	43,1
66-80	290	41,4
> 80	77	11,1
Range	23-92	

delle comorbilità cardiovascolari che rappresentano il 61,5% dei pazienti arruolati il 41,3% è affetto da ipercolesterolemia, il 6,1% BPCO, il 4,6 scompenso cardiaco.

Il BMI medio è del 30 ds 5,8 che dimostra un quadro diffuso di obesità che suddiviso nelle classi di valutazione del peso in rapporto al BMI prevede 0,1% i pazienti sottopeso, 19,0% i normopeso, 36,1% i sovrappeso e 44,8% gli obesi (Tab. IX).

La circonferenza vita dei pazienti arruolati è di 98,2 ds 24 la glicemia a digiuno 169 ds 56.

Sono dati che sottolineano la complessità dei pazienti trattati nella Medicina Generale che dimostra in questa coorte di pazienti di aver una particolare attenzione a patologie quali BPCO e scompenso tanto da avere dati di incidenza e prevalenza su popolazione ben superiori ai dati ISTAT 2011 e anche alle indagini cliniche fatte dall'assessorato alla salute della regione Sicilia (schede di start up) ⁷.

Particolarmente interessanti sono i dati registrati per le complicanze proprie della malattia diabetica. I soggetti arruolati hanno evidenziato una percentuale di complicanze del 15,3% per la retinopatia, del 13,3% per la nefropatia e del 10,1% per la neuropatia ⁸ (Tab. VIII).

Tabella VIII. Complicanze e comorbilità.

PAZIENTI INSERITI NEL DATABASE	FREQUENZA	PERCENTUALE
Iperensione	465	70%
Ipercolesterolemia	275	41,3%
BPCO	41	6,1%
Scompenso	31	4,6%
Neuropatia	69	10,1%
Retinopatia	103	15,3%
Nefropatia	88	13,3%

Tabella IX. Variabili cliniche.

VARIABILI CLINICHE	MMG	
BMI (MEDIA \pm DS)	30 \pm 5,8	
Range	18,1-59,5	
Sottopeso (16,0-18,4)	1	0,1
Normopeso (18,5-24,9)	133	19,0
Sovrappeso (25,0-29,9)	253	36,1
Obesità (\geq 30,0)	313	44,8
Circonferenza vita (media \pm ds)	98,2 \pm 24,4	
Glicemia a digiuno (media \pm ds)	169,0 \pm 56	

Il dato dei pazienti con un evento cardiovascolare maggiore in storia clinica è particolarmente elevato, e rappresenta il 24% dei pazienti arruolati, dato significativo: questi pazienti hanno un BMI medio pari a 31 di circa due punti superiore alla media di tutti i pazienti.

Nell'analisi dei pazienti con ECV si nota che 6,5% ha avuto un evento ischemico cerebrale il 12,5% un'ischemia coronarica, il 5% un'ischemia coronarica asintomatica, il 4,5% un'arteriopatia obliterante.

Il quadro complessivo dei pazienti arruolati così evidenziato, è in linea con la complessità tipica della malattia ⁹, dimostra un'attenzione nel monitoraggio da parte della Medicina Generale e rappresenta un tentativo di farsi carico complessivo della malattia.

Attenzione confermata dall'analisi dei primi indicatori clinici di malattia a un anno di monitoraggio che dimostra una diminuzione media dell'emoglobina glicata, nei pazienti arruolati e seguiti per dodici mesi, di un punto da 8,3 medio a 7,2 medio.

Analisi delle ADR e del pattern prescrittivo di ipoglicemizzanti

Ancora oggi le reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono percepite come eventi rari nonostante gli studi epidemiologici ne dimostrino l'impatto sociale ed economico ⁵.

Un dato interessante è rappresentato dal fatto che il progressivo invecchiamento della popolazione, con una conseguente esigenza

Tabella X. Segnalazioni ADR pervenute.

PRINCIPIO ATTIVO	SINTOMATOLOGIA	PROVEDIMENTI INTRAPRESI
Metformina	Bruciori alla lingua e brividi di freddo	Nessuna
Metformina	Meteorismo e diarrea	Riduzione del dosaggio
Metformina	Diarrea	Nessuna
Metformina	Secchezza delle fauci	Nessuna
Metformina	Prurito scrotale	Nessuna
Metformina	Cefalea	Nessuna
Metformina	Diarrea	Sospensione
Metformina	Cefalea, sonnolenza, bradicardia	Sospensione farmaco
Metformina	Diarrea	Nessuna
Metformina	Crampi addominali, nausea, vomito	Sospensione
Metformina	Nausea, vomito, aumento creatinina	Sospensione
Metformina	Nausea, borborigmi, diarrea	Riduzione in prima battuta e sospensione successivamente
Metformina	Crampi addominali	Sospensione
Metformina	Crampi addominali, meteorismo, e coliche addominali	Sospensione
Metformina	Diarrea	Sospensione temporanea
Metformina	Diarrea	Sospensione temporanea
Metformina	Diarrea	Sospensione
Metformina	Coliche addominali, meteorismo, diarrea	Sospensione
Metformina	Diarrea, meteorismo, dispepsia	Sospensione e reintroduzione precedente farmaco
Metformina	Sudorazione e astenia	Sospensione
Metformina	Coliche addominali, nausea	Sospensione e rechallenge
Metformina	Eritema cutaneo	Sospensione
Repaglinide	Nausea, diarrea	Sospensione
Repaglinide	Eritema e prurito cutaneo	Nessuna
Glimepiride	Crisi ipoglicemica (30 mg/dl), mioclonie, stato soporoso, grave astenia	Sospensione e somministrazione di glucosio e.v.
Glimepiride	Prurito, cefalea, crampi addominali, vomito	Sospensione
Glicazide	Dispepsia e parestesie agli arti inferiori	Sospensione
Pioglitazone/metformina	Dermatite eritematosa-desquamativa arti inferiori	Sospensione
Pioglitazone/metformina	Ritenzione idrica addominale	Effettuato dechallenge e rechallenge per due volte con remissione della sintomatologia. Quindi sospensione farmaco.
Sitagliptin/metformina	Eczema nummulare diffuso	Sospensione farmaco, terapia cortisonica e antibiotica
Liraglutide	Crampi addominali, epigastralgia, nausea, vomito e diarrea	Sospensione
Insulina humalog	Crisi ipoglicemica	Assunzione di zuccheri
Insulina lantus	Lipotimia, astenia	Nessuna

za crescente di instaurare una politerapia, espone sicuramente ad un aumentato rischio di insorgenza di reazioni avverse.

Nel corso del Progetto di Farmacovigilanza attiva della Regione Sicilia "Monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel trattamento del diabete di tipo 2. Valutazione di eventi avversi" sono state segnalate mediante scheda unica di segnalazione le seguenti reazioni.

Per quanto attiene alla segnalazione spontanea si è visto un trend positivo, con maggiore attenzione da parte degli operatori sanitari coinvolti, come si evince dai dati relativi all'anno pre-

cedente all'esecuzione del progetto (2010) e nell'anno in corso dello stesso (2011).

Nel 2010 le segnalazioni totali nazionali sono state 20.189, quelle della Regione Sicilia sono state 806. Nell'ambito di queste, le sospette ADR da antidiabetici sono state 50 di cui: 3 segnalazioni sono pervenute MMG, con un solo segnalatore appartenente al progetto.

Nel 2011 le segnalazioni totali nazionali sono state 21.473, quelle della Regione Sicilia sono state 699. Nell'ambito di queste, le sospette ADR da antidiabetici sono state 80 di cui: 49 segnalazioni

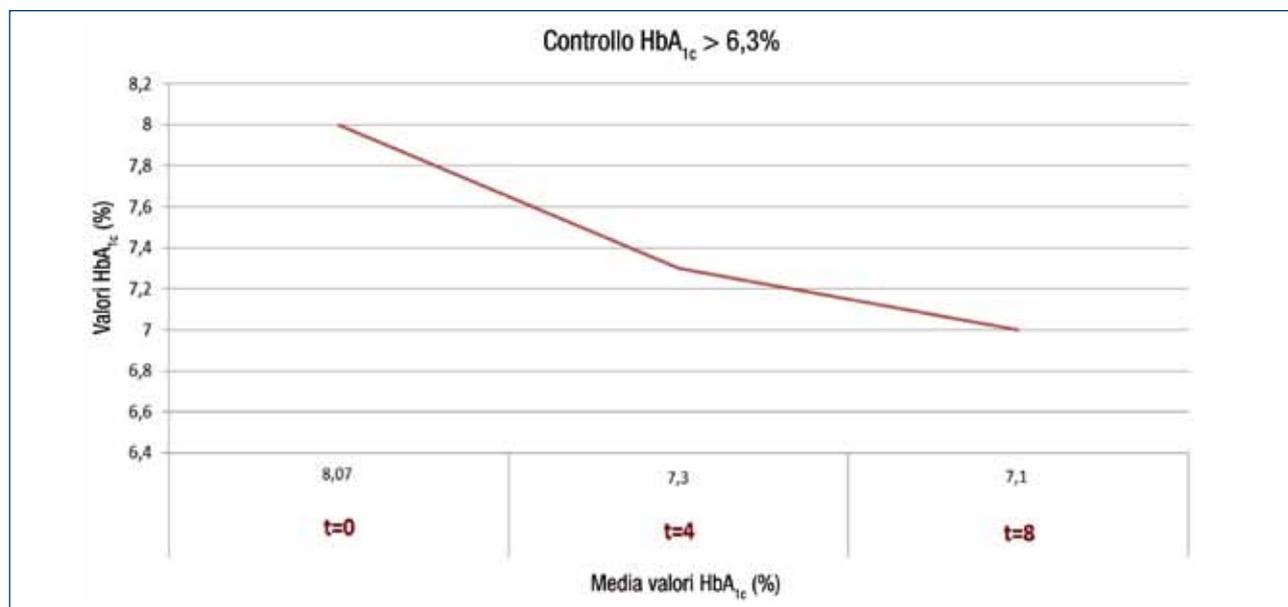


Figura 1.
Media HbA_{1c} registrata.

sono pervenute dalla MMG, e di queste 43 sono state dei medici afferenti al progetto; 31 segnalazioni sono pervenute dalle Aziende Ospedaliere, e di queste 15 da parte dei CD coinvolti nel progetto. Da quanto sopra riportato si evince che il dato di segnalazione nazionale mostra un trend positivo; a livello regionale invece la segnalazione generale si è ridotta, ma è aumentata l'attenzione nei confronti dei farmaci ipoglicemizzanti, e i risultati ottenuti testimoniano come il progetto sostenuto dal Dipartimento di Farmacovigilanza abbia indotto i medici, del territorio e specialisti, a rivedere la propria attitudine alla segnalazione spontanea.

Risultati

In totale sono state acquisite 49 schede di ADR. Di queste 22 hanno visto coinvolta la metformina, e i sintomi riportati sono quelli previsti nella scheda tecnica del farmaco.

Infatti sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito sono molto comuni: si verificano generalmente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi scompaiono spontaneamente. Vi è stato un solo caso di ADR grave ¹² (Tab. X).

Anche gli eventi avversi manifestatisi in corso d'uso degli altri ipoglicemizzanti sono quelli previsti.

Una grave ipoglicemia si è registrata per glimepiride. Pur essendo un evento raro, risente comunque di una variabilità individuale, quale dosaggio e abitudini dietetiche.

Interessanti sono le segnalazioni su sitagliptin e liraglutide non tanto per l'evento previsto in scheda tecnica ma soprattutto per l'attenzione alla segnalazione dalla Medicina Generale.

Queste prescrizioni sono prevalentemente di zone dove non sono presenti servizi di diabetologia e in genere provengono dai reparti di medicina ma di fatto vengono gestiti dalla Medicina Generale

che se opportunamente preparata deve essere in grado di conoscere gestire farmaci la cui gestione è sostanzialmente territoriale. Un discorso diverso per le insuline, i dati prescrittivi dimostrano una progressiva attenzione e gestione della terapia insulinica prevalentemente con glargine e quindi con la terapia basale. Come per altro ricordato nell'editoriale di questo numero il 70% dei MMG si dichiara fortemente interessato alla terapia insulinica. La prevalenza delle complicanze e delle comorbilità appare in linea con i dati nazionali ad eccezione di una sovrastima della neuropatia diabetica.

La prevalenza di BPCO e scompenso sono nettamente superiori ai dati regionali delle schede di start up.

Appare evidente il progressivo miglioramento dei dati della HbA_{1c} che dimostrano una particolare attenzione al governo clinico della malattia (Fig. 1).

Lo studio sottolinea che un monitoraggio aggressivo e costante della malattia seguito esclusivamente dalla Medicina Generale è in grado di sostenere il percorso di cura e può rappresentare un modello, certamente di ricerca, ma da considerare nella valutazione complessiva delle opzioni di cura al paziente diabetico ¹¹. Gli obiettivi di performance clinica sono stati in passato uno strumento di successo per migliorare la cura del diabete, in particolare attraverso un rigoroso controllo della pressione arteriosa e la prescrizione di statine, il nuovo obiettivo, incoraggiando il controllo glicemico più spinto in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, indipendentemente dalla durata della malattia e dai farmaci utilizzati, incoraggia una vecchia strategia e un sistema che non può fornire un beneficio netto per i pazienti.

Inoltre, data la dimostrazione e la complessità della decisione, un ruolo forte nella strategia che viene perseguita dovrebbe essere svolto in rapporto alle preferenze del paziente ¹⁴.

Va comunque fatta una considerazione riguardante il percorso di cura al fallimento della metformina ¹³, riteniamo che, il lavoro

documenti, ma certamente i dati complessivi al secondo e terzo anno potranno essere più esaustivi che venga creandosi una forte divisione terapeutica tra territorio e struttura di secondo livello dimostrata dalle recentissime raccomandazioni dell'ADA e EASD "When Goal is to Minimize Costs" alla Medicina Generale dell'aprile 2012¹⁰.

La scontata necessità di aggredire la malattia diabetica con armi utili ed efficaci fin dai primi stadi della malattia si scontra attualmente con i veti prescrittivi a farmaci che per la tipologia di azione rappresentano gli strumenti propri della terapia limitando le opportunità terapeutiche della Medicina Generale.

Appare evidente che tenendo conto dei costi minimi della terapia i risultati sono incoraggianti

Bibliografia

- ¹ www.agenzia del farmaco.gov.it GURI 31\03\2008 68-74.
- ² www.agenzia del farmaco.gov.it GURI 18\06\2001 121-133.
- ³ AMD-SIMG-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito: linee guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica srl 2011.
- ⁴ Edwards R, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet 2000;356:1255-9 (D. Lgs 219/2006 - WHO).
- ⁵ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
- ⁶ Mc Nabb WL. *Adherence in diabetes: can we define it and can we measure?* Diabetes care 1997;20:215-20.
- ⁷ Ministero della Salute. *"I determinanti della salute". Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008*. Anno di pubblicazione: 2009.
- ⁸ Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care database*. J Public Health Med 2003;25:254-7.
- ⁹ Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, et al.; gruppo di Studio DAI 2007. *Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI*. Rapporti ISTISAN 07/25, p. 62.
- ¹⁰ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- ¹¹ Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD)*. N Eng J Med 2008;358:2545-59.
- ¹² Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association*. J Am Coll Cardiol 2009;53:298-304.
- ¹³ DeFronzo RA, Goodman AM. *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group*. N Engl J Med 1995;333:541-9.
- ¹⁴ Lehman R, Krumholz H. *Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes*. BMJ 2009;338:b800.doi: 10.1136/bmj.b800.

Il fatto fu di notte ...

Corrado Artale

Area Metabolica Nazionale SIMG,
Siracusa

OBIETTIVI

- Dimostrare come il rischio cardiovascolare sia incrementato nei soggetti con prevalente iperglicemia postprandiale
- Ricerca delle chiavi di lettura del progredire della malattia diabetica tramite l'interpretazione dei valori di emoglobina glicata, comprendendone le relazioni con le glicemie a digiuno e postprandiali
- Contributi percentuali della glicemia a digiuno e postprandiale sul valore dell'emoglobina glicata
- Puntualizzare i criteri corretti per fare diagnosi di diabete mellito tipo 2
- Saper interpretare le reazioni emotive del paziente di fronte alla diagnosi di una malattia cronica come il diabete tipo 2
- Saper adattare gli obiettivi terapeutici alle reali esigenze, limiti e aspettative delle persone

CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Antefatto

Il signor Giuseppe è un mio fedele assistito, simpatico, poco assiduo nel mio studio se non nel periodo di rinnovo del suo porto d'armi per la caccia.

Ha sessant'anni ben portati, molto attivo, obeso di 1° grado (indice di massa corporea, BMI = 30), familiarità negativa per malattie metaboliche, positiva per ipertensione arteriosa, buon mangiatore e modico bevitore, appartiene alla leva dei pensionati giovanili e impegnati su diversi fronti. Non ha mai fumato.

Frequenta lo studio più per far prescrivere i farmaci per i suoi familiari che per se stesso. Da dieci anni, infatti, cura una lieve ipertensione con un'ACE-inibitore (ramipril 5 mg/die), monitorizza da solo la sua pressione arteriosa e ne riferisce periodicamente, con reciproca soddisfazione sui risultati.

È notevolmente aumentato di peso negli ultimi dieci anni, è un gran frequentatore di mercati, supermercati e ama far la spesa. Cucina con passione e assaggia troppo spesso i manicaretti che prepara. Ha un'obesità addominale e un giro vita di 115 cm.

In dieci anni ha aderito solo tre volte all'invito di approfondire la conoscenza delle sue condizioni di salute. Ha avuto piccoli problemi con il suo assetto lipidico (204 mg/dl colesterolo totale, 52 mg/dl colesterolo-HDL, 202 mg/dl trigliceridi, 112 mg/dl colesterolo-LDL), l'ultima glicemia, due anni fa, era 106 mg/dl; nessun altro esame con risultati patologici.

Insuccesso prevedibile per i miei interventi educativi sullo stile di vita in questi anni, visto l'aumento di peso. Tiene allegri tutti in studio con le sue battute ma sta alla larga dagli interventi preventivi.

1° step

Uno stupido incidente durante una battuta di caccia a trecento chilometri da casa, una caduta con frattura del perone e un trauma costale, lo conducono a essere soccorso dalla guardia forestale in piena notte, bloccato in una sperduta contrada montana.

Condotta in un piccolo ospedale vicino, per le difficoltà respiratorie e lo stress subito, è trattenuto un giorno in osservazione e dimesso, poi, con un gambaletto gessato e la raccomandazione di informare il suo medico di due glicemie patologiche (220 mg/dl al ricovero e 180 mg/dl a digiuno, il giorno successivo) riscontrate durante il ricovero.

Rientrato in città, consulta telefonicamente il nipote, neolaureato in medicina, e ne esce rassicurato sulle glicemie probabilmente attribuite all'evento stressante e alla frattura.

Invero, il nipote lo invita ripetere la glicemia in quei giorni. Quattro giorni dopo determina un valore di glicemia su sangue venoso (109 mg/dl) e mi consulta per informarmi dell'accaduto. Confessa di aver subito un forte stress per quello scivolone avvenuto al tramonto, tornando dalla sua battuta di caccia. È pentito della sua abitudine di andare in posti impervi da solo e ringrazia il caso fortunato che in quella contrada sperduta il suo telefono cellulare abbia potuto effettuare la chiamata per chiedere aiuto. I soccorsi arrivarono nella notte quando disperava di essere raggiunto.

Per quanto attiene la cartella clinica del ricovero e la recente glicemia effettuata a digiuno, è lui che rassicura me (sic!) affermando che 109 mg/dl è una glicemia a digiuno normale per la sua età, mentre le due glicemie patologiche durante il breve ricovero gli sembrano da

attribuire allo stress del trauma e all'aver ingerito delle merendine alla marmellata per sostenersi, quando al buio aspettava che qualcuno lo soccorresse.

Ritengo inutile entrare in polemica sulle sue opinioni e lo convinco a fare altri esami generali, in cui comprendo un'emoglobina glicata e una glicemia due ore dopo il pranzo.

Dopo una settimana lo rivedo in studio in ottime condizioni psicofisiche e del solito umore. Porta in visione gli esami: glicemia a digiuno 128 mg/dl, postprandiale 168 mg/dl, emoglobina glicata 6,8%.

Lo avviso che è divenuto diabetico e pongo in essere un intervento educativo che lo accompagni nell'obiettivo primario di ridurre il peso corporeo e che lo faciliti a governare tutti i fattori coinvolti nel suo metabolismo. Allo scopo di modificare il suo atteggiamento nei confronti del cibo, gli consegno una lista di alimenti da usare liberamente, con moderazione e da evitare nel diabete tipo 2 e prescribo una dieta adeguata di 1650 kcal. Lo avverto che, dopo aver rimosso l'apparecchio gessato, dovrà obbligatoriamente praticare marcia a passo svelto o cyclette, iniziando con quindici minuti, gradualmente fino a mezz'ora al dì.

Non è più il signor Giuseppe di prima quello che ho davanti: si rabbuia e resta qualche minuto senza parlare, leggendo la lista degli alimenti e la dieta. Poi chiede se è proprio vero che è divenuto diabetico. Afferma, inoltre, che si sente perfettamente in salute e che già fa una vita attiva e soddisfacente.

Comprendo il suo stato d'animo e la difesa del suo vissuto di fronte alla prospettiva di cambiare il suo atteggiamento nei confronti del quotidiano, la rinuncia alle sue passioni culinarie e alle gioie conviviali. Non ultima la delusione di sentirsi definito ammalato di una malattia cronica.

Decido di spostare la sua attenzione sulle conseguenze piacevoli di modificare il suo peso, sulla possibilità di aumentare la sua capacità di marcia nelle amate battute di caccia, di essere più agile sui terreni accidentati.

Sorride ma non mi sembra tranquillo e chiedo quale sia il problema principale in questa situazione.

“Caro Dottore, ma è proprio sicuro che io sia un vero diabetico? Come potrò partecipare alle cene di rappresentanza delle mie associazioni, parlare di raffinatezze alimentari, di cibi rari, sapori sconosciuti, senza assaggiare quello che cucino e insegno a cucinare? E poi ... non voglio essere catalogato come diabetico, ho una vita attiva, guido per ventimila chilometri l'anno, vado a caccia, la patente è tutto per me, non voglio aver l'incubo del rinnovo e dei controlli clinici obbligatori per i diabetici.”

Capisco che le motivazioni addotte sono vitali per il signor Giuseppe e decido di mediare su diagnosi e presidi igienici e dietetici, stabilendo un patto di reciproca alleanza per definire meglio sia lo stato di malattia sia i modelli comportamentali da adottare. Comincio, così, a illustrare alcune caratteristiche della malattia diabetica di tipo 2 all'esordio e la stretta relazione con il tessuto adiposo dell'addome, della lunghezza del decorso clinico, del lento declino della secrezione insulinica, della fondamentale efficacia dell'attività fisica.

Rassicurato che questa possa essere una condizione transitoria per il suo metabolismo, il signor Giuseppe riacquista fiducia e

promette che farà di tutto per far rientrare alla normalità peso e metabolismo.

Ci congediamo con l'invito a ripresentarsi tre mesi dopo.

Domande

Qual è il valore della glicemia postprandiale che possiamo ritenere patologico in un soggetto ritenuto sano?

Era possibile già da qualche tempo sospettare in questa persona una condizione diabetica misconosciuta? È stato un errore non prescrivere prima una curva da carico orale di glucosio?

È usuale che il paziente rifiuti la diagnosi del suo medico?

Quali valori dell'emoglobina glicata indirizzano verso un'alterazione prevalente delle glicemie postprandiali?

Risposte

Le glicemie postprandiali superiori a 140 mg/dl vanno ritenute sospette nei soggetti ritenuti sani e devono indurre a un approfondimento della conoscenza del metabolismo glucidico, tenute presenti le altre condizioni di rischio, la presenza di ipertensione arteriosa, le alterazioni della glicemia a digiuno, la concomitanza di sovrappeso e obesità, le abitudini alimentari ¹.

Il mio paziente, già da prima, era ad alto rischio di diabete mellito. A causa dell'età e del fatto di essere obeso (30 di BMI), di essere un iperteso in cura farmacologica, di essere un sedentario con abitudini alimentari molto a rischio e per aver avuto più volte glicemie alterate a digiuno, anche se diagnostiche solo per IFG (*Impaired Fasting Glucose*) ².

Avrei dovuto sottoporlo a curva da carico orale di glucosio già da qualche tempo. Si sarebbe riscontrata un'elevazione della glicemia due ore dopo il carico.

La mortalità dei soggetti con iperglicemia due ore dopo OGTT è risultata elevata, indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno. Sulla base dell'insieme di queste considerazioni, le recenti linee-guida di EASD/ESC (*European Association for the Study of Diabetes/European Society of Cardiology*) ritengono l'OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) un test importante nello screening dei pazienti a rischio di diabete ed essenziale in quelli con malattia cardiovascolare ³.

Anche le linee-guida dell'ADA (*American Diabetes Association*) ritengono utile l'esecuzione dell'OGTT per meglio definire il rischio individuale ⁴.

Come spesso riportato in letteratura, la diagnosi di diabete mellito tipo 2 è vissuta dalla persona come un vero e proprio evento traumatico, in grado di generare stati di profonda sofferenza. La comunicazione della presenza di una condizione cronica determina, infatti, l'insorgere di un disequilibrio interiore, una rottura con il passato, l'ingresso in una condizione di totale incertezza. Inoltre, il riconoscimento di uno stato di malattia irreversibile determina un pregiudizio della propria immagine corporea e una sensazione di lutto per la perdita dello stato d'integrità precedente.

In questo paziente si potranno osservare, infatti, le fasi di elaborazione della malattia:

1. shock e rifiuto della realtà;
2. aggressività e collera;
3. tentativo di contrattare;
4. depressione;
5. accettazione attiva della malattia ⁵.

Volendo porre attenzione al rapporto fra glicemia a digiuno, emoglobina glicata e glicemia postprandiale (la triade glicemica), bisogna rilevare come nelle fasi cosiddette precliniche, in cui le glicemie a digiuno sono sostanzialmente accettabili o solo lievemente alterate, è la glicemia postprandiale a determinare il valore dell'emoglobina glicata. Solo con l'aggravarsi della malattia e dello scompenso metabolico, con glicemie superiori all'8% che le glicemie a digiuno diventano significative per l'incremento del valore numerico dell'emoglobina. Inoltre è fondamentale rilevare come nella ridotta tolleranza al glucosio, prima che sopravvenga il diabete, le glicemie a digiuno appaiono normali mentre le glicemie postprandiali possono variare moltissimo, con picchi frequenti oltre il valore soglia di 140 mg/dl.

Quindi, man mano che la malattia diabetica si aggrava, come d'altronde naturale nel suo decorso tipico, si ha, prima, una lunga fase misconosciuta di prevalente alterazione delle glicemie postprandiali, poi la comparsa di glicemie alterate sempre più a digiuno e infine un'iperglicemia notturna.

Nella fattispecie del signor Giuseppe la contemporanea presenza di una glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl e di un'emoglobina glicata di 6,8% ci consentono di fare subito diagnosi di diabete mellito tipo 2.

Proprio il valore della glicata (6,8%) ci conferma che il deficit insulinico precoce che causa l'iperglicemia posprandiale è quello che ha prevalso in questo paziente ⁶.

Pare qui opportuno ribadire che, per valori di emoglobina glicata inferiori a 7,3%, il contributo percentuale delle glicemie postprandiali nel determinare questo valore sia del 70%, mentre le glicemie a digiuno contribuiscono per il restante 30%. Si vuol ribadire, perciò, che il valore stesso dell'emoglobina glicata orienta il medico nel discernere quali delle glicemie del paziente siano prevalentemente alterate ⁷.

2° step

Tre mesi dopo l'ultima visita, è un'altra persona quella che mi si ripresenta al controllo: dimagrita di sette chilogrammi, più curata nel vestire, molto interessata al proprio stato di salute.

Porta i seguenti esami di laboratorio:

- glicemia a digiuno 104 mg/dl;
- emoglobina glicata = 6,0%;
- colesterolo totale 200 mg/dl;
- trigliceridi 183 mg/dl;
- colesterolo-HDL = 48 mg/dl;
- colesterolo-LDL = 115 mg/dl.

Il giro vita si è fatto più accettabile (103 cm).

Il signor Giuseppe porta la buona notizia e anche la "sua" diagnosi: "Ha visto, dottore, ho vinto la mia battaglia, niente diabete!". "Lei, però, aveva ragione lo stesso quando mi raccomandava di perdere peso: ora sono davvero più agile e competo con amici dieci anni più giovani".

Certo non è agevole smontare il suo entusiasmo di fronte a risultati insperati e molto positivi. Faccio i miei complimenti, rinforzo i consigli dietetici e igienici della precedente visita e raccomandando di monitorare il peso, la glicemia a digiuno e postprandiale,

sfruttando il glucometro della suocera, quando ne avesse la possibilità.

Insisto che torni con questi dati dopo tre mesi.

Non lo rivedrò per almeno sei mesi, sicuramente rapito dalle sue turbinose attività hobbistiche, ringalluzzito per di più dalle migliori performance fisiche e dal ritrovato vigore.

Approfitando del fatto che continua saltuariamente a frequentare lo studio per le prescrizioni dei suoi familiari, lo faccio invitare dalla segretaria a ricontrollare i suoi esami. Alle sue promesse non segue nulla per altri tre mesi. Lo osservo quando l'incontro in giro per la città e mi accorgo che ha riguadagnato il peso perduto, continua a frequentare assiduamente mercati e fiere alimentari di cibi biologici insieme agli amici di sempre.

Non vedo altra soluzione che far intervenire uno dei figli per indurlo a rifare i controlli di laboratorio prescritti.

3° step

Questa volta il signor Giuseppe non si presenta a commentare i risultati di laboratorio ma viene la moglie con il figlio maggiore.

Ho la conferma che il paziente non vuole incontrarmi perché si ritiene sconfitto dall'evidenza dei fatti e dai risultati degli esami:

- glicemia 129 mg/dl;
- emoglobina glicata 7,00%;
- colesterolo totale 221 mg/dl;
- colesterolo-HDL 42 mg/dl;
- trigliceridi 198 mg/dl;
- colesterolo-LDL 139 mg/dl.

Dopo aver confermato la mia precedente diagnosi di diabete mellito tipo 2 ai familiari, mando a dire al signor Giuseppe che, come dimostrato in passato, questa situazione è ampiamente emendabile e potrà riavere gli stessi risultati con lo stesso metodo usato in precedenza.

I familiari si lamentano della sua iperattività quotidiana e della sua insaziabile ricerca di sensazioni nel campo della gola. Il signor Giuseppe compra sempre ogni sorta di cibo, ricercando con competenza i materiali più adatti a coltivare le sue passioni culinarie e culturali. È generoso con gli amici e condivide con loro le conserve e i manicaretti che prepara, ha un tenore alimentare assolutamente inadatto a controllare la sua malattia.

Concludo l'incontro con i familiari, rinnovando l'invito a un colloquio diretto con il paziente.

Passeranno altri mesi senza che il signor Giuseppe si presenti per controlli o visite, per cui nulla si sa sul progredire o meno della sua malattia.

Una notte d'estate, tornando da un convegno di volontari della donazione, il signor Giuseppe ha un incidente stradale abbastanza banale e finisce con una ruota dentro una canaletta ai lati della strada. Costretto a spingere e a sollevare il veicolo per poter continuare il viaggio, ha un malore con vertigini, balbetta per diversi minuti e una ipostenia dell'arto superiore destro, tanto che gli amici lo conducono al Pronto Soccorso.

Trattenuto per un giorno intero esegue esami di laboratorio, una Tomografia Assiale Computerizzata dell'encefalo e, finalmente, il giorno dopo, mi consulta.

Dalla relazione dell'Ospedale apprendo che il signor Giuseppe ha subito un attacco ischemico transitorio, aveva una pressione arteriosa di 165/95 mm hg al momento del ricovero, una frequenza cardiaca di 87 battiti il minuto, una glicemia alle ore 24:00 di 209 mg/dl.

Invitato a ripetere l'esame T.A.C. dopo tre giorni, questa volta il paziente è veramente allarmato. Per fortuna l'esame neurologico non denuncia alcun deficit, anche se è presente una lievissima confusione mentale. La pressione arteriosa è di 145/90, la frequenza cardiaca di 82 battiti al minuto, la glicemia capillare alle ore 10,20 del mattino è di 140 mg/dl.

Riceve subito una prescrizione per esami di laboratorio, un esame doppler dei vasi epiaortici, un fundus oculi, una consulenza cardiologica. Si prescrivono, intanto, aspirina 100 mg, ramipril 5 mg più idroclorotiazide 12,5 mg, simvastatina 40 mg una compressa dopo cena.

Nel giro di pochi giorni si ripresenta con una negatività dell'esame tomografico dell'encefalo, eseguito dopo quattro giorni dal fatto ischemico, con un fundus oculi sostanzialmente normale, tranne una certa tortuosità dei vasi retinici, con una placca alla biforcazione carotidea sinistra stenosante il lume per il trenta per cento e un ispessimento diffuso dell'intima carotidea (mm 1,2). Gli esami di laboratorio riservano qualche sorpresa:

- emoglobina glicata = 7,4%;
- glicemia a digiuno = 132 mg/dl;
- colesterolo totale = 243 mg/dl;
- colesterolo-HDL = 38 mg/dl;
- colesterolo-LDL = 168 mg/dl;
- trigliceridi = 187 mg/dl;
- microalbuminuria = assente;
- creatininemia = 0,95 mg/dl.

Al suo sgomento oppongo il mio messaggio: "è una battaglia che possiamo e dobbiamo vincere, ma bisogna riconoscere e dare dignità al nemico, mi permetta di ripresentarglielo ...".

Domande

Può un diabete all'esordio clinico presentare complicanze d'organo?

Si può realmente affermare che vi è una franca relazione fra iperglicemie postprandiali e malattie cardiovascolari?

Risposte

Si stima che la diagnosi clinica di diabete sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa sette anni, durante i quali l'iperglicemia esercita la sua azione patologica a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. Da circa trenta anni vi è ampia letteratura in questo senso⁸⁻¹⁰.

La mortalità dei soggetti con iperglicemia due ore dopo OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) è risultata elevata, indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno¹.

La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete tipo 2 e la fase pre-clinica non è benigna. Infatti, è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi. Si vuole qui riportare quanto dichiarato sulle "Linee guida per

la gestione della glicemia postprandiale" dell'"International Diabetes Federation" per quanto riguarda le raccomandazioni nel 2007:

- l'iperglicemia postprandiale e dopo carico orale con glucosio è fattore di rischio indipendente per la malattia macrovascolare. Livello 1+;
- l'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento dello spessore intima-media della carotide (IMT). Livello 2+;
- l'iperglicemia postprandiale causa stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale;
- l'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta;
- il glucosio plasmatico a 2 ore dopo i pasti non dovrebbe superare 140 mg/dl, evitando comunque il rischio d'ipoglicemia;
- l'auto-monitoraggio della glicemia va tenuto in considerazione poiché ora è il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale;
- l'efficacia dei regimi terapeutici andrebbe monitorata con la frequenza necessaria a guidare la terapia verso il raggiungimento del target del glucosio plasmatico postprandiale⁷.

Bibliografia

- 1 Standards of medical care in diabetes. II. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S5.
- 2 Società Italiana di Diabetologia- Associazione Medici Diabetologi. *Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2009-2010*. Torino 2010.
- 3 Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
- 4 Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, et al. *Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 1992;326:22-9.
- 5 Gentili P, Burla F, Di Bernardino P, et al. *Manuale di formazione psicopedagogica in diabetologia*. Pisa: Pacini Editore 2005.
- 6 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contribution of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. *Diabetes Care* 2007;26:881-5.
- 7 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guidelines for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. *Diabet Med* 2008;25:1151-6.
- 8 Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-9.
- 9 Barrett Connor E, Ferrara A. *Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study*. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
- 10 Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. *The relation of fasting and 2h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature*. *Diabetes Care* 2005;28:2626-32.

Advanced Thecnologies and Treatment for Diabetes 2012

Barcellona, 8-11 febbraio 2012

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS), Barcelona, Spain

Durante il meeting ADDT 2012, che si è svolto a Barcellona nel febbraio 2012, sono emerse essenzialmente due importanti novità. La prima riguarda l'importanza dell'autocontrollo strutturato nel diabete di tipo 2 non insulino trattato. Durante il meeting è stato ufficialmente presentato lo studio PRISMA. Lo studio PRISMA è uno studio tutto italiano ed è stato disegnato per verificare se nei pazienti con diabete di tipo 2 non insulino trattato (NIT T2DM) l'uso intensivo a tempi e frequenze ben definite (strutturato) di *Self-Monitoring of Blood Glucose* (SMBG) rispetto all'uso casuale non strutturato, migliori l'HbA_{1c} attraverso l'ottimizzazione della terapia. Presso 39 centri di diabetologia italiani sono stati reclutati 1.024 pazienti (età 60 ± 8,5 anni, 40% donne, BMI 30,5 ± 5,4) con NIT T2DM (durata 6,2 ± 3,8 anni; HbA_{1c} 7,4 ± 0,7%). Dopo aver partecipato a un programma educativo standard sul diabete, i pazienti sono stati randomizzati all'intervento con monitoraggio intensivo strutturato (ISM), con 4 misurazioni/die della glicemia per 3 giorni/settimana (digiuno, pre- e post-prandiale e post-assorbimento, n = 501) o al gruppo di controllo attivo (AC) con 24 misurazioni strutturate e ulteriori 26 misurazioni discrezionali in un anno, n = 523. I pazienti sono stati valutati ogni 3 mesi per un anno: nel gruppo ISM le modifiche del tipo/dose di farmaco per il diabete si basavano su HbA_{1c}, glicemie capillari e ipoglicemie, mentre nel gruppo AC solo su HbA_{1c} e ipoglicemie. Durante lo studio il gruppo ISM ha effettuato 512 (IQR 373-512) misurazioni glicemiche e il gruppo AC 107 (IQR 61-182) misurazioni (p < 0,001). Al termine dello studio si è osservata una riduzione di HbA_{1c} significativamente maggiore nel gruppo ISM rispetto al gruppo AC [differenza HbA_{1c} a 12 mesi: nella popolazione intention-to-treat (n = 949) -0,12% (IC 95%: -0,210, -0,024), p = 0,013; nella popolazione per protocol (n = 553) -0,21% (IC 95%: -0,331, -0,089), p < 0,001]. Le modifiche della terapia antidiabetica sono state più frequenti nei pazienti ISM che nei pazienti AC (54,3% vs. 45,7%, p < 0,001). In entrambi i gruppi non si sono osservate variazioni significative del BMI con un'incidenza molto bassa di ipoglicemie gravi (un evento). In conclusione, in pazienti con NIT T2DM e HbA_{1c} vicino al target, l'uso intensivo e strutturato di SMBG per ottimizzare la terapia del diabete e lo stile di vita migliora l'HbA_{1c} senza aumentare le ipoglicemie gravi o il peso.

La seconda interessante novità riguarda i dati sulla possibile chiusura del "loop" e sul controllo remoto che può essere effettuato sullo stesso. Sono stati presentati i dati, estremamente importanti di uno studio che ha valutato una tecnologia messa a punto dall'Università di Tel Aviv e che comprende un consorzio di molte nazioni europee. In questo studio giovani pazienti diabetici hanno partecipato a un campus e durante il soggiorno la glicemia è stata controllata con questa nuova tecnologia in grado autonomamente di misurare la glicemia e quindi in accordo col valore della stessa erogare la quantità di insulina ritenuta necessaria secondo un algoritmo sviluppato appunto dall'Università di Tel Aviv. Oltre a questo fatto, che di per sé già rappresenta una importante novità, il controllo del sistema era effettuato tramite computer remoto, sorvegliato 24 ore su 24. È evidente che questa nuova tecnologia apre prospettive stupende per i nostri pazienti con diabete di tipo 1.

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

V Congresso SIMG Calabria V Congresso Nazionale SIMG di Area Metabolica *Crotone, 11-12 maggio 2012*

Si è svolto a Crotone, dall'11 al 12 maggio 2012, il V Congresso della SIMG Calabria e il V Congresso Nazionale dell'Area Metabolica SIMG.

L'opportunità oramai inevitabile di coniugare gli incontri scientifici e le risorse disponibili ha portato quest'anno a concentrare le attività congressuali periferiche alle iniziative nazionali di area metabolica.

Scelta certamente efficace che ha permesso di verificare, in una regione sottoposta a piano di rientro, non solo le attività regionali, ma anche la programmazione territoriale delle cure alla persona con diabete.

Infatti, sotto il coordinamento del dott. Gerardo Medea, responsabile nazionale SIMG area metabolica e del dott. Piero Vasapollo, presidente SIMG Calabria, sono state affrontate le problematiche legate al ruolo della cosiddetta diabetologia territoriale e dei possibili modelli assistenziali per la medicina generale.

Molto interessante e efficace la tavola rotonda sulla proposta di legge regionale sulla gestione del paziente diabetico alla presenza di tutti i più importanti decisori della politica sanitaria calabrese.

Concreto e duro il confronto in particolare con il vice presidente della Regione Calabria Antonella Stasi e con i responsabili SIMG, AMD e SID Calabria. Dal confronto è scaturita la volontà comune di ascoltare le posizioni di tutti con l'obiettivo della condivisione del piano di cura territoriale alla persona con diabete.

Interessanti le proposte operative segnalate dal prof. Gnasso associato di medicina interna dell'Università Magna Grecia e del dott. Cretella membro della Commissione Regionale Diabete. Le varie sessioni scientifiche hanno spaziato su tutti i campi della gestione del paziente diabetico dagli aspetti propri della medicina generale con particolare attenzione a settori spesso poco attenzionati quali il piede diabetico, la gestione della microalbuminuria, la disfunzione erettile, il dolore neuropatico, a quelli più propriamente di ricerca.

Interessanti le sessioni congiunte con l'area cardiovascolare e in particolare lo spazio dedicato ai medici in formazione che si affacciano alla ricerca in medicina generale.

Il coinvolgimento del dott. Catanuso con la relazione sulla fisiopatologia e clinica dell'insulino-resistenza ha rappresentato certamente un momento di particolare soddisfazione per i quadri dirigenti della società.

Umberto Alecci

Responsabile Nazionale
Area Formazione SIMG

CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI

umalecci@tin.it

VIII Congresso SIMG Sicilia

Palermo, 18-19 maggio 2012

Umberto Alecci

Responsabile Nazionale
Area Formazione SIMG

Consuetudine appuntamento della Medicina Generale siciliana a Palermo dal 18 al 19 maggio 2012.

Gran numero di partecipanti e attenzione del Direttivo Regionale alla corretta gestione non solo delle risorse scientifiche, ma anche delle finanziarie, di quello che attualmente dopo il nazionale rappresenta il più partecipato Congresso della Società Italiana di Medicina Generale. Titolo ambizioso proposto dal presidente Luigi Spicola "La Medicina Generale tra le nuove politiche territoriali e la tutela del benessere" che rispecchia la particolare situazione della sanità siciliana.

Regione Sicilia non commissariata ma costretta a un piano di rientro "lacrime e sangue" che di fatto ha prodotto una razionalizzazione complessiva delle spese da circa 590 milioni di euro l'anno.

Appaiono evidenti in tutti i settori, ma in particolare in quelli della medicina territoriale, i tentativi e le proposte di razionalizzazione delle cure.

A questo tema tutte le sessioni collegate all'Area Metabolica e Cardiovascolare hanno cercato di dare una risposta in particolare si sono registrati i primi commenti alla gestione integrata del diabete alle attività dell'ambulatorio di gestione integrata e dello scompenso.

Sono state sottolineate le difficoltà di un sistema che funziona "a macchia di leopardo" e che al momento si basa più sulle iniziative di un determinato distretto che su un'ottica generale di sistema di cura.

Tra le relazioni prettamente scientifiche in risalto i dati del audit sul diabete in collaborazione con l'università di Messina portati dal dott. Sebastiano Marino e il progetto AIFA AMD UNIME sul monitoraggio delle ADR ai nuovi farmaci per il diabete a cura del dott. Umberto Alecci.

Molto seguita la tavola rotonda sulla politica del farmaco coordinata dal prof. Achille Caputi e che ha visto la partecipazione di esperti di fama mondiale quale il prof. Carlo Patrono.

Di grande impatto scientifico ma anche emotivo, nella stupenda cornice della sala gialla dell'assemblea regionale, la lettura magistrale del prof. Luigi Pagliaro emerito di medicina interna dal titolo "Appropriatezza: componente clinica della qualità delle cure".

Appuntamento nel 2013 a Enna per il IX Congresso.

CORRISPONDENZA

UMBERTO ALECCI

umalecci@tin.it

Terapia insulinica irrinunciabile

La terapia del diabete mellito richiede un'attenta valutazione del paziente e delle sue caratteristiche (l'anamnesi completa e l'esame obiettivo per escludere la presenza di patologie coesistenti o di eventuali complicanze), una corretta analisi dell'efficacia e della sicurezza di tutti i trattamenti disponibili.

La terapia insulinica è indicata nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 e 2. Per questi ultimi si considera l'insulina quando la glicemia non è ben controllata né dalla dieta né dagli ipoglicemizzanti orali, oppure quando si assiste alla comparsa di effetti collaterali come intolleranza al farmaco, frequenti o gravi ipoglicemie.

I diabetici di tipo 2 costituiscono un gruppo piuttosto eterogeneo di individui per i quali le indicazioni terapeutiche si basano anche sulla valutazione della ridotta sensibilità insulinica e della progressiva diminuzione della secrezione insulinica da parte delle cellule beta del pancreas. Gli individui non affetti da diabete hanno una glicemia compresa entro i limiti di norma anche in presenza di un'alimentazione irregolare; dopo ogni pasto si verifica un aumento della secrezione insulinica tale che i carboidrati assorbiti siano trasportati rapidamente al fegato dagli altri tessuti. Alla riduzione della glicemia per effetto dell'insulina fa seguito la secrezione degli ormoni della controregolazione che prevengono l'ipoglicemia e assicurano il controllo della glicemia durante la fase di assorbimento degli alimenti. I diabetici in trattamento insulinico non presentano più le stesse risposte fisiologiche: durante i pasti la ridotta secrezione insulinica determina una iperglicemia post-prandiale con una riduzione del 35% del glicogeno epatico; mentre un aumento del 55% della gluconeogenesi epatica notturna determina una maggiore produzione di glucosio con una conseguente iperglicemia a digiuno. La progressiva alterazione delle cellule beta espone i diabetici a uno stato di iperglicemia cronica che li rende nel tempo resistenti alle terapie con ipoglicemizzanti orali. Allora, per raggiungere un controllo glicemico adeguato (emoglobina glicosilata o $HbA_{1c} \leq 7$) è consigliabile iniziare la terapia insulinica. Esistono numerose linee guida relative al trattamento del diabete, le più influenti sono gli standard italiani di cura pubblicati da AMD e SID; ADA (*American Diabetes Association*), EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) e IDF (*International Diabetes Federation*), ma anche altre AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*), CDA (*Canadian Diabetes Association*) e NICE (*National Institute of Clinical Excellence*). Sono possibili approcci differenti all'inizio della terapia insulinica: uso di insulina basale, di insuline premiscelate, di insuline ad azione rapida ai pasti. L'ultima pubblicazione da parte dell'ADA e dell'EASD raccomanda come primo intervento l'uso di insulina basale in ogni paziente con una $HbA_{1c} > 9\%$ e in ogni individuo con sintomi di diabete e con $HbA_{1c} > 8,5\%$. È importante però sottolineare una certa variabilità nell'aderenza alle linee guida nella comune pratica clinica.

Numerosi lavori indicano come la terapia insulinica precoce possa prevenire alcune complicanze del diabete o ridurre il loro peggioramento dovuto alla cronica esposizione all'iperglicemia. Inoltre un rapido abbassamento della glicemia migliora l'insulino-resistenza così come la secrezione endogena di insulina. Weng¹ dimostra come la terapia insulinica anche effettuata per breve tempo in pazienti neo diagnosticati non solo recuperi, ma mantenga la funzione beta cellulare, con conseguente remissione dell'iperglicemia. Lo stesso autore sostiene che la terapia insulinica precoce dovrebbe essere cominciata se non viene raggiunto l'obiettivo glicemico entro 2 o 3 mesi dall'inizio della terapia orale. In molti lavori si dimostra che la terapia insulinica precoce migliora anche la qualità di vita dei pazienti, non solo il compenso metabo-

Ilaria Ciullo
Nicoletta Musacchio

CAD Cusano Milanino
A.O. Istituti Clinici
di Perfezionamento, Milano

CORRISPONDENZA

ILARIA CIULLO
ilaria.ciullo@icp.mi.it

NICOLETTA MUSACCHIO
nicoletta.musacchio@gmail.com

lico. Si assiste invece, per mancanza di risorse, di esperienza o di regolari controlli diabetologici, a un ritardo nell'inizio della terapia insulinica con conseguente ulteriore peggioramento del compenso glicemico. La tempestività nell'inizio della terapia insulinica è necessaria per ottenere un buon controllo glicemico sia a digiuno sia dopo i pasti. Studi epidemiologici hanno evidenziato una relazione tra HbA_{1c} ed eventi cardiovascolari in pazienti diabetici tipo 2. Tra questi, molti dimostrano che un miglior controllo glicemico è associato a una riduzione delle complicanze microvascolari. È importante però sottolineare anche la presenza di altri studi che evidenziano come un controllo più rigido dei valori glicemici (HbA_{1c} < 6%) possa determinare una più alta mortalità. Gerstein² dimostra che il trattamento intensivo (3-5 anni) della malattia diabetica rispetto al controllo (pazienti in terapia standard) si associa a un aumento significativo della mortalità senza riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Il 10% dei pazienti con diagnosi di diabete mellito tipo 2 ha una forma latente di diabete autoimmune dell'adulto (LADA), caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi (anti-GAD, antiinsulina) e dalla non necessità di insulina al momento della diagnosi. Anche se questi pazienti alla diagnosi hanno una funzionalità conservata della cellula beta pancreatica rispetto ai diabetici di tipo 1, presto manifesteranno una progressiva e rapida perdita della cellula beta che renderà necessario il trattamento insulinico intensivo. Uno stretto controllo glicemico, utilizzando la terapia insulinica

multi-iniettiva o l'infusione continua sottocutanea, è indicato anche in alcune pazienti diabetiche durante la gravidanza e in diabetici sottoposti a trapianto di rene. Infatti, nel caso di gravidanza, il mantenimento della glicemia nei limiti di norma evita la macrosomia fetale, l'insufficienza respiratoria neonatale e riduce la mortalità perinatale. Bisogna però considerare che il controllo glicemico dopo il concepimento non previene le malformazioni dovute al diabete, quindi solo con un trattamento intensivo che preceda il concepimento si può ottenere una sicurezza maggiore di assenza di alterazioni. La scelta migliore, secondo alcuni, potrebbe essere quella di cominciare un trattamento intensivo già nel momento in cui si programma una gravidanza.

La terapia insulinica come unica alternativa per i pazienti diabetici dopo trapianto renale è dovuta al fatto che nei reni trapiantati la nefropatia diabetica si verifica precocemente. Un controllo glicometabolico maggiore potrebbe prevenire o rallentare le lesioni già presenti.

Bibliografia

- 1 Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial.* *Lancet* 2008;371:1753-60.
- 2 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

L'ipoglicemia. Rotazione e sedi di iniezione

Ipoglicemia

Ipoglicemia indica una glicemia (zucchero nel sangue) inferiore a 70 mg/dl. È la complicanza più frequente che si verifica nei pazienti diabetici che assumono ipoglicemizzanti orali (ad esempio sulfaniluree) o in terapia insulinica. Può essere anche dovuta a un'alimentazione non regolare (ritardo nella consumazione del pasto) o a un'attività motoria non adeguata (esercizio fisico non abituale senza un introito calorico sufficiente o senza una riduzione delle unità di insulina). L'ipoglicemia è meno comune nei diabetici tipo 2, ma l'incidenza aumenta a seguito di trattamenti insulinici di lunga durata, dalla presenza di altre patologie associate e con l'età avanzata.

Sintomi

In genere i primi sintomi possono verificarsi quando la glicemia è inferiore a 60 mg/dl (3,3 mmol/L): tremori, ansietà, palpitazioni e sudorazione; fame. Inoltre, se la glicemia è inferiore a 50 mg/dl si assiste alla comparsa di sintomi da interessamento del sistema nervoso centrale: rallentamento motorio, sonnolenza, stanchezza, confusione mentale, alterata coordinazione e visione offuscata. Particolare attenzione va data agli anziani e ai pazienti con iperglicemia cronica (livelli di glicemia frequentemente alti) affetti da diabete mellito in scarso compenso, nei quali le manifestazioni cliniche dell'ipoglicemia possono insorgere con livelli di glucosio anche più elevati.

Cosa fare per prevenire l'ipoglicemia

Per ridurre l'incidenza di ipoglicemie è necessario:

- imparare a riconoscere il sintomo (frequentemente per ognuno è sempre lo stesso);
- misurare regolarmente la glicemia capillare, soprattutto quando si modifica lo stile di vita (dieta, attività motoria);
- rispettare il programma alimentare stabilito con il diabetologo e/o nutrizionista;
- rivalutare regolarmente la terapia ipoglicemizzante con il diabetologo.

Cosa fare in caso di ipoglicemia

- Tenere sempre 15 g di zucchero a portata di mano (ad esempio 3 zollette, oppure 4 biscotti, o 1 bicchiere di coca-cola o di succo di frutta).
- Rivalutare dopo circa 15 minuti la glicemia capillare per verificare che il valore sia nei limiti di norma. In caso contrario, ripetere la somministrazione di zucchero e ricontrollare la glicemia.

Cosa si deve sapere se si è in terapia con insulina

- Il tipo di strumento (penna o microinfusore) che si usa per la terapia: le sue caratteristiche, le modalità di preparazione (tipo di aghi e loro uso), di taratura, la posologia (unità da somministrare) e i metodi di conservazione.
- È importante dare particolare attenzione alle sedi di somministrazione.

Rotazione e sedi di iniezione (dove e perché)

La rotazione dei siti di iniezione è sempre raccomandata per evitare il ritardato assorbimento dovuto alla fibrosi e alla lipoipertrofia (alterazione del grasso sottocutaneo che potrebbe anche interessare il muscolo) che si verifica quando si usa un singolo sito ripetutamente. Si consiglia di limitare i siti iniezione a una singola regione e di ruotare le iniezioni in quella stessa area.

Per la maggior parte dei pazienti la sede raccomandata è l'addome, a una distanza di 2 o 3 cm dall'ombelico, poiché presenta un'area ampia su cui ruotare i siti di iniezione e una minore variabilità di assorbimento con l'esercizio fisico. In ogni caso si possono consigliare anche altre sedi come il braccio tra spalla e gomito, esternamente; la gamba, tra inguine e ginocchio, anteriormente; i glutei.

Ilaria Ciullo

CAD Cusano Milanino
A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

La terapia insulinica nel paziente diabetico di tipo 2: tra presente e futuro

**Andrea M. Bolla¹
Pietro G. Lucotti¹
Emanuela Setola¹
Lucilla D. Monti²
Pier Marco Piatti¹**

¹ Unità Cardio-Metabolismo e Trials Clinici, Dipartimento di Medicina Interna, ² Unità Cardio-Diabete e Core Lab., Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta un problema di salute pubblica che interessa un numero sempre maggiore di persone per la frequenza di comorbidità che si associano a questa malattia, quali la patologia cardiovascolare, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'obesità. Il diabete mellito attualmente colpisce 246 milioni di persone nel mondo e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevede che nel 2025 saranno 380 milioni. Si considera, quindi, che ogni anno nel mondo oltre 7 milioni di persone sviluppano la patologia. In Lombardia si stima che il numero di persone affette da questa malattia sia maggiore di cinquecentomila, rappresentando in tal modo il 5% della popolazione generale.

Al numero già di per sé rilevante di persone con diabete conclamato si deve aggiungere poi quello dei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (anche detti IGT, *Impaired Glucose Tolerance*), ovvero caratterizzati da una condizione intermedia tra normale tolleranza ai carboidrati e diabete. Poiché questa classe ha una prevalenza dell'8% nella popolazione generale, possiamo considerare che circa il 15% della popolazione generale presenta alterazioni patologiche del metabolismo dei carboidrati. Le fasi di passaggio da IGT a diabete sono caratterizzate da "disglicemia", definita come qualsiasi elevazione della glicemia (sia a digiuno sia post-prandiale) compresa tra il range di normalità e la soglia per la diagnosi di diabete. Tutte queste fasi con disglicemia sono associate a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare¹. Interventi terapeutici precoci finalizzati a raggiungere e mantenere un adeguato controllo glicemico sono quindi di fondamentale importanza, portando a benefici a lungo termine in termini di riduzione delle complicanze sia microvascolari sia macrovascolari.

Studi a supporto del trattamento insulinico precoce

Come è indicato dallo studio UKPDS², il progressivo deterioramento della funzione β -cellulare che si osserva nel diabete mellito tipo 2 (DMT2) è ormai definito come un fattore determinante per la comparsa dell'iperglicemia caratteristica del diabete mellito. Infatti, è stato dimostrato che la funzione dell'isola pancreatica è già ridotta a circa il 50% del normale al momento della diagnosi. La riduzione della funzionalità β -cellulare probabilmente inizia circa 10-12 anni prima della diagnosi di diabete e viene aggravata dall'incremento dei livelli di glicemia a digiuno³.

È stato dimostrato come il meccanismo che determina la riduzione della capacità secretiva della β -cellula sia la comparsa di un'apoptosi progressiva, mentre la formazione di nuove isole sembra rimanere invariata^{2,4}. I principali fattori che determinano la progressiva perdita di funzione della β -cellula sono la glucotossicità, la lipotossicità, la presenza di elevati livelli di citochine pro-infiammatorie e di alcune adipochine, quali la leptina e la deposizione di sostanza amiloide³. L'importanza del declino della massa e della funzione delle β -cellule nello sviluppo del DMT2 ha indirizzato l'attenzione verso lo sviluppo di nuovi farmaci che possano agire su questi processi patogenetici. L'alterazione della funzione e la riduzione della massa delle β -cellule sembrano essere infatti reversibili, in particolare nelle fasi precoci della malattia, quando la soglia della irreversibilità del processo di danneggiamento della β -cellula non è stata ancora oltrepassata. Ci sono studi nell'animale e nell'uomo che suggeriscono che alcune terapie farmacologiche potrebbero prevenire o ritardare il declino della β -cellula,

CORRISPONDENZA

PIER MARCO PIATTI
piatti.piermarco@hsr.it

e, tra queste, la terapia insulinica precoce sembra aver mostrato risultati molto promettenti. Studi nell'animale hanno dimostrato come il trattamento con insulina glargine possa normalizzare la funzione β -cellulare in Topi db/db⁵. Li et al.⁶ hanno evidenziato come la terapia insulinica intensiva per un breve periodo di tempo in pazienti affetti da DMT2 di recentissima diagnosi migliora a lungo termine la loro funzione β -cellulare. Weng et al.⁷ hanno successivamente confermato questi dati in un ampio numero di soggetti, definendo che la terapia insulinica intensiva precoce in pazienti con DMT2 porta a una remissione e a un migliore recupero della funzione β -cellulare rispetto al trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali. Hu et al.⁸ hanno infine evidenziato che la terapia insulinica intensiva a breve termine nei pazienti con DMT2 di nuovo riscontro è in grado non solo di migliorare la secrezione insulinica ma anche di ridurre lo stato di insulino-resistenza presente in questi soggetti.

Quando iniziare e come gestire la terapia insulinica

Il momento più indicato per l'inizio della terapia insulinica rispetto alle altre terapie ipoglicemizzanti rappresenta ancora una sfida molto importante. Se da un lato, infatti, la terapia con insulina permette di raggiungere i risultati migliori in termini di controllo glicemico, dall'altro l'inizio della terapia insulinica stessa richiede un maggiore impiego di risorse, tempo, e sforzi sia da parte del personale sanitario che da parte del paziente, se confrontata con i farmaci ipoglicemizzanti orali. Inoltre, non vanno inoltre dimenticati i problemi legati agli effetti collaterali associati al trattamento insulinico (principalmente ipoglicemia e incremento ponderale). In una recente meta-analisi, Fonseca et al.⁹, valutando i costi e i benefici di iniziare il trattamento insulinico in una fase precoce di malattia, hanno mostrato che aggiungere un analogo insulinico lento s.c. a pazienti da poco tempo diagnosticati per la comparsa di DMT2 e in terapia con un solo farmaco ipoglicemizzante porta a una maggiore riduzione dell'HbA_{1c} e a una minore incidenza di episodi ipoglicemici rispetto all'aggiunta dell'analogo lento ai pazienti diabetici di più lunga durata e in terapia con due farmaci ipoglicemizzanti orali. In particolare, aggiungere un analogo insulinico lento s.c. alla monoterapia con metformina risulta ben tollerato, e porta una significativa percentuale di pazienti a raggiungere il target terapeutico di HbA_{1c} < 7%, con basso rischio di ipoglicemia e incremento ponderale. Questi dati suggeriscono che alcuni pazienti DMT2 potrebbero trarre beneficio da un inizio della terapia insulinica più precoce rispetto a quanto accade ancora nella pratica clinica.

Attualmente negli USA, il 12% dei pazienti con DMT2 è in monoterapia con insulina, mentre il 14% è in terapia con insulina + farmaci orali¹⁰. La progressiva perdita di funzione β -cellulare nel DMT2 inoltre determina una progressiva perdita di efficacia dei trattamenti non-insulinici, e questo rende necessaria la terapia insulinica nei pazienti con più lunga durata di malattia. In questo caso si possono impiegare anche analoghi insulinici ultrarapidi, mirati al controllo dell'iperglicemia post-prandiale, che risultano molto efficaci nel ridurre i livelli di HbA_{1c} in questi pazienti.

Al momento, quindi, il dibattito non è focalizzato sull'utilizzare o meno la terapia insulinica, bensì su quando e come iniziarla e ottimizzarla e che vantaggi possono derivare dalle nuove formulazioni insuliniche. Non vi è dubbio che l'insulina rimane il più efficace farmaco ipoglicemizzante a disposizione per i pazienti con DMT2 scompensato. Il Position Statement ADA/EASD 2012 per il trattamento del DMT2¹¹ prevede la terapia insulinica sia all'esordio della malattia per normalizzare rapidamente la glicemia, sia come opzione terapeutica (la più efficace) dopo il fallimento della monoterapia con metformina. Il trial 4-T¹² ha descritto come iniziare ed eventualmente intensificare il trattamento insulinico. Questo studio ha suggerito che la strategia più indicata per iniziare la terapia insulinica è quello di utilizzare una singola iniezione di insulina basale, in questo studio tramite l'analogo insulinico detemir, che è stato in grado di determinare un adeguato profilo glicemico senza comparsa di ipoglicemia o incremento ponderale¹². Lo studio ORIGIN ha inoltre evidenziato che se si è in grado di indurre una normoglicemia mediante la somministrazione di un analogo insulinico lento al giorno (glargine) non si aumentano gli eventi cardiovascolari e si riduce l'incidenza di DMT2 nei pazienti con IFG o IGT, con un incremento degli episodi ipoglicemici¹³.

Rapporto rischio/beneficio della terapia insulinica

Nonostante i benefici della terapia insulinica sovra menzionati, rimangono ancora da risolvere alcuni effetti collaterali che si possono presentare più frequentemente nel paziente DMT2 in terapia insulinica, quali l'ipoglicemia, l'incremento di peso e la necessità di ridurre la variabilità giornaliera dell'effetto metabolico ipoglicemizzante dell'insulina per via s.c.

L'ipoglicemia è una complicanza frequente e, raramente, fatale della terapia con insulina, e rappresenta il principale ostacolo al raggiungimento in sicurezza della glicemia ottimale, con importanti ricadute sulla qualità di vita. Una più lunga durata di malattia espone i pazienti con DMT2 a un maggior rischio di ipoglicemia (simile a quello dei pazienti con diabete di tipo 1 (DMT1)). I risultati di 3 grandi trial sul controllo glicemico intensivo nel DMT2¹⁴ hanno evidenziato i rischi legati all'ipoglicemia, pertanto è importante fare estrema attenzione quando si cerca di ottenere uno stretto controllo glicemico in alcuni sottogruppi di pazienti (lunga durata di malattia, presenza di complicanze, comorbidità).

La variabilità nell'assorbimento e nella durata di azione, e le diverse cinetiche di azione delle preparazioni insuliniche possono contribuire all'ipoglicemia. Pertanto, la ricerca continua a dirigersi verso formulazioni insuliniche basali con un profilo di azione prolungato, senza picco, stabile, ripetibile, quindi con ridotto rischio di ipoglicemia¹⁵.

Da questi presupposti, la ricerca farmacologica ha cercato di ottenere nuovi analoghi insulinici basali che potessero presentare un profilo farmacocinetico e farmacodinamico più fisiologico rispetto all'insulina NPH¹⁶⁻²¹. In dettaglio, gli obiettivi sono stati un'azione più prolungata e senza picco con minore variabilità intra-individuale. Attualmente sono disponibili per l'utilizzo nella

pratica clinica 2 analoghi basali, l'insulina glargine e l'insulina detemir, e i vantaggi ottenuti con questi analoghi rispetto all'insulina NPH sono mostrati nella Tabella I. Porcellati et al. hanno inoltre recentemente analizzato i profili di farmacocinetica e farmacodinamica di questi analoghi insulinici basali²². Si è evidenziato che l'insulina glargine ha una maggiore attività metabolica e una più lunga durata di azione rispetto a detemir, sia nei pazienti con DMT1 che nei pazienti con DMT2, mentre quest'ultima presenta una minore variabilità intra-individuale e un minor effetto antilipolitico rispetto all'insulina glargine. La riduzione della variabilità inter-individuale dell'insulina detemir rispetto all'insulina glargine è stata anche confermata dallo studio eseguito da Klein et al.²³ in pazienti affetti da DMT2.

È noto che la terapia insulinica è associata inoltre con l'incremento di peso. Tuttavia, il grado di incremento di peso può variare in base al tipo di insulina utilizzata. Quando aggiunta alla terapia con farmaci orali, infatti, l'insulina detemir, in singola o doppia somministrazione giornaliera, determina minor incremento di peso rispetto a glargine, a parità di controllo glicemico²⁴.

Prospettive future nel trattamento insulinico

Da questi risultati si evince la necessità di poter impiegare nella pratica clinica una formulazione insulinica che abbia un profilo farmacocinetico stabile e riproducibile e un raggiungimento di un effetto ipoglicemizzante basale che possa durare almeno 24 ore²⁵. Recentemente è stato prodotto un nuovo analogo insuli-

nico ad attività prolungata, l'insulina degludec, ottenuto dall'acilazione dell'insulina umana DesB30 con acido esadecandioico al gruppo ε-amino della LysB29 attraverso un legame con acido γ-L-glutammico. Degludec ha un meccanismo di prolungamento della sua azione unico e particolare poiché in presenza di fenolo e zinco forma un di-esamero solubile e stabile, ma dopo l'iniezione per effetto di diluizione del fenolo, la struttura si riorganizza per formare catene di multi-esameri che rimangono depositate per lungo tempo nel sito di iniezione. Successivamente, con la progressiva diffusione dello zinco, queste catene si disassemblano in maniera progressiva per rilasciare monomeri dalle estremità dei multi-esameri²⁵. La conseguenza farmacocinetica di questo meccanismo dimostra che l'insulina degludec ha una durata di azione ipoglicemizzante di oltre 42 ore, e quindi raggiunge uno "steady state" con mono-somministrazione giornaliera e con un profilo farmacocinetico e farmacodinamico stabile²⁶.

I risultati clinici ottenuti finora evidenziano che il profilo di azione prolungato e privo di picco dell'insulina degludec può offrire maggiore flessibilità di dosaggio e un ridotto rischio di ipoglicemia notturna rispetto alle altre insuline basali. Degludec può inoltre essere somministrata con maggiore flessibilità durante la giornata e l'orario di somministrazione può variare di giorno in giorno, senza compromissione del profilo di efficacia o sicurezza²⁷. Uno studio clinico controllato di fase 3²⁸ ha recentemente mostrato che, in pazienti con DMT2, il controllo glicemico e i livelli di HbA_{1c} dopo terapia insulinica basal-bolus effettuata con insulina degludec non sono inferiori al risultato ottenuto con insulina glargine, determinando altresì una netta riduzione degli episodi ipoglicemici, soprattutto notturni (-25%). Risultati analoghi

Tabella I. Effetto metabolico e rischi di ipoglicemia tra insulina glargine (IGlar) e insulina detemir (IDet) vs. insulina NPH in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

AUTORE	TRATTAMENTO	HbA _{1c}	GLICEMIA A DIGIUNO	EPISODI DI IPOGLICEMIA NOTTURNA	DURATA DELLO STUDIO
Riddle 2003 ¹⁶	IGlar prima di coricarsi vs. NPH una volta al giorno	=	=	↓ 25%	24 settimane
Rosenstock 2005 ¹⁷	IGlar una volta al giorno vs. NPH una/due volte al giorno	=	↓	↓ 26%	24-28 settimane
Home, 2010 ¹⁸	IGlar al mattino/sera vs. NPH la sera	=	=	↓ 50%	25 settimane
Phillis-Tsimikas 2006 ¹⁹	IDet al mattino/sera vs. NPH la sera	=	=	↓ 65-87%	20 settimane
Hermansen 2006 ²⁰	IDet due volte al giorno + ipoglicemizzanti orali vs. NPH una volta al giorno + ipoglicemizzanti orali	=	=	↓ 55%	24 settimane
Garber 2007 ²¹	IDet + Ibolus o ipoglicemizzanti orali vs. NPH + Ibolus o ipoglicemizzanti orali	=	=	↓ nei pazienti con età < 65 anni	25 settimane

Tabella II. Effetto metabolico e rischi di ipoglicemia tra insulina glargine (IGlar) e insulina degludec (IDeg) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2.

AUTORE	TRATTAMENTO E TIPO DI PAZIENTI STUDIATI	HBA _{1c}	GLICEMIA A DIGIUNO	EPISODI DI IPOGLICEMIA NOTTURNA	DURATA DELLO STUDIO
Birkeland 2011 ²⁹	IDeg (600µM) + ASP vs. IDeg (900µM) + ASP Vs. IGlar + ASP Pazienti affetti da DMT1	=	=	↓ 58% ↓ 29%	16 settimane
Heller 2012 ³⁰	IDeg + ASP vs. IGlar + ASP Pazienti affetti da DMT1	=	=	↓ 25%	52 settimane
Garber 2012 ²⁸	IDeg + ASP vs. IGlar + ASP Pazienti affetti da DMT2	=	=	↓ 25%	52 settimane

sono stati ottenuti anche in pazienti affetti da DMT1^{29,30}. Gli studi sono stati riportati in Tabella II.

Conclusione

In conclusione, la terapia insulinica è un caposaldo del trattamento del DMT2. I medici e i loro pazienti con DMT2 sono spesso restii a iniziare la terapia con insulina, che viene quindi talvolta ritardata anche di anni rispetto a quanto sarebbe invece più appropriato. Questo ritardo attualmente è determinato da alcuni pregiudizi (dolore per l'iniezione sottocute, minore libertà nella gestione dei pasti) che la terapia insulinica s.c. attuale ha risolto, e da alcune problematiche non ancora risolte, legate soprattutto alla paura da parte dei pazienti e dei medici per la possibilità che, con questa terapia, si possano incrementare il numero e la gravità degli episodi ipoglicemici e si possa verificare un aumento di peso. La possibilità di utilizzare nuovi analoghi insulinici quali l'insulina degludec, con profili di farmacocinetica più ripetibili e costanti associati a una riduzione degli episodi ipoglicemici, potrà nel prossimo futuro rendere la terapia insulinica più sicura, e potrà favorire la sua introduzione in una fase sempre più precoce nell'algoritmo terapeutico del DMT2.

Bibliografia

- Roman G, Hancu N. *Early insulin treatment to prevent cardiovascular disease in prediabetes and overt diabetes*. Horm Metab Res 2009;41:116-22.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Wajchenberg BL. *Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment*. Endocr Rev 2007;28:187-218.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. *β-Cell deficit and in-*

creased β-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:102-10.

- Kawashima S, Matsuoka TA, Kaneto H, et al. *Effect of alogliptin, pioglitazone and glargine on pancreatic β-cells in diabetic db/db mice*. Biochem Biophys Res Commun 2011;404:534-40.
- Li Y, Xu W, Liao Z, et al. *Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function*. Diabetes Care 2004;27:2597-602.
- Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on β-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial*. Lancet 2008;371:1753-60.
- Hu Y, Li L, Xu Y, et al. *Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and β-cell function in subjects with long-term remission*. Diabetes Care 2011;34:1848-53.
- Fonseca V, Gill J, Zhou R, et al. *An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia*. Diabetes Obes Metab 2011;13:814-22.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. *National Diabetes Fact Sheet 2011*.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetologia 2012;55:1577-96.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. *Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;361:1736-47.
- The ORIGIN Trial Investigators. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012 Jun 11, Epub ahead of print.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of*

- the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care* 2009;32:187-92.
- 15 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. *Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
 - 16 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
 - 17 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. *Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care* 2005;28:950-5.
 - 18 Home PD, Fritsche A, Schinzel S, et al. *Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
 - 19 Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther* 2006;28:1569-81.
 - 20 Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
 - 21 Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, et al. *Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. J Am Geriatr Soc* 2007;55:1735-40.
 - 22 Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins. Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl 1):S15-24.
 - 23 Klein O, Lyngø J, Endahl L, et al. *Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab* 2007;9:290-9.
 - 24 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia* 2008;51:408-16.
 - 25 Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. *Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. Pharm Res* 2012;29:2104-14.
 - 26 Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab* 2012 May 17;Epub ahead of print.
 - 27 Meneghini L, Atkin SL, Bain S, et al. *Flexible Once-Daily Dosing of Insulin Degludec Does Not Compromise Glycemic Control or Safety Compared to Insulin Glargine Given Once Daily at the Same Time Each Day in People with Type 2 Diabetes. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions 2011 (Poster number 35-LB).*
 - 28 Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet* 2012;379:1498-507.
 - 29 Birkeland KI, Home PD, Wendish U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. Diabetes Care* 2011;34:661-5.
 - 30 Heller S, Buse J, Fisher M, et al. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet* 2012;379:1489-97.

Inibitori della DPP-4 e sitagliptin: cosa c'è di nuovo?

Introduzione

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), vi sono nel mondo circa 220 milioni di persone affette da diabete (di cui il 90% da diabete mellito di tipo 2, DM2) e circa 1.100.000 muoiono ogni anno per le complicanze della malattia. Numerosi studi, sia epidemiologici che prospettici, hanno dimostrato una relazione diretta tra il livelli di HbA_{1c} e il rischio che i pazienti con DM2 sviluppino complicanze micro- e macrovascolari, per cui si ritiene che uno stretto controllo glicemico possa ridurre in maniera significativa la morbilità e la mortalità associata a DM2¹. Per esempio, lo *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) 35 ha dimostrato che una diminuzione dell'1% dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) era associata a una riduzione del rischio di infarto miocardico del 14%, della mortalità correlata al diabete del 21% e delle complicanze microvascolari del 37%. Altri studi (vedi oltre), tuttavia, hanno rilevato una minore efficacia di uno stretto controllo glicemico sulla riduzione del rischio di complicanze macrovascolari rispetto a quelle microvascolari nel DM2.

Sulla base di questa e di altre evidenze, varie linee guida di trattamento del diabete, come quelle pubblicate dall'*American Diabetes Association* (ADA)/*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dalla *International Diabetes Federation* (IDF), hanno auspicato una riduzione dell'HbA_{1c} al di sotto del 7,0% o del 6,5%. Tuttavia, meno della metà dei pazienti con DM2 raggiungono i livelli di HbA_{1c} consigliati dalle linee guida¹, sia per scarsa compliance dovuta agli effetti collaterali degli antidiabetici orali tradizionali, sia per la tendenza della malattia alla progressione. In effetti, ad esempio la metformina è associata a disturbi gastrointestinali, le sulfaniluree determinano un aumento di peso e un aumentato rischio di ipoglicemia, i glitazoni sono associati a incremento ponderale, edemi e scompenso cardiaco. Pertanto, ci si può attendere che un antidiabetico orale associato a una bassa incidenza di effetti collaterali – in particolare, ipoglicemia, effetti gastrointestinali e incremento ponderale – possa migliorare l'aderenza al trattamento e quindi anche la prognosi della malattia. Inoltre, per quanto riguarda la tendenza del DM2 alla progressione, che contribuisce allo scarso controllo glicemico durante la terapia con antiglicemici orali, l'alterazione del metabolismo glucidico nel DM2 è dovuta a una combinazione di eventi: resistenza insulinica, ridotta secrezione di insulina, aumentata secrezione di glucagone e ridotta massa delle cellule beta del pancreas, dovuta ad accelerata apoptosi. Mentre biguanidi e glitazoni agiscono sulla resistenza insulinica e le sulfaniluree aumentano la secrezione insulinica, nessuno di questi farmaci è in grado di curare l'ipersecrezione di glucagone e l'accelerata apoptosi delle beta-cellule.

Le incretine

Oltre 30 anni fa, fu osservato che la risposta insulinica delle beta-cellule a un carico orale di glucosio è circa 3 volte superiore a quella ottenuta con la somministrazione della stessa quantità di glucosio per via endovenosa, pur ottenendo gli stessi livelli di glicemia. È stato solo dopo alcuni anni, all'inizio degli anni '90, che si è trovato che tale differenza di risposta è dovuta alla secrezione delle cosiddette incretine, che sono ormoni prodotti dalle cellule enteroendocrine dell'apparato gastrointestinale¹: il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e il *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP). Il GLP-1 è secreto dalle cellule L, che si trovano in tutto il tenue e il colon ma hanno la maggiore densità nell'ileo distale e nel colon; il GIP è

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) e Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO

aceriell@clinic.ub.es

prodotto dalle cellule K, che sono localizzate prevalentemente nel duodeno. Circa il 10-15% di GLP-1 e GIP viene secreto nel circolo sistemico, mentre il resto viene rilasciato nel lume gastrointestinale. La concentrazione plasmatica di GLP-1 e GIP aumenta in maniera glucosio-dipendente entro 5-15 minuti dal pasto. Le incretine determinano la secrezione di insulina (nei soggetti normali circa il 70% della secrezione insulinica è dovuta all'azione delle incretine); inoltre, GLP-1 riduce la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo quindi l'assunzione di cibo. Al contrario del GIP, l'azione del GLP-1 è preservata nel DM2, per cui GLP-1 rappresenta un bersaglio promettente per il trattamento del DM2. L'emivita delle incretine è molto breve (dell'ordine dei 2-3 minuti), perché esse vengono rapidamente degradate dalla dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), un enzima presente sulla superficie delle cellule endoteliali ed epiteliali e circolante nel plasma.

Le strategie terapeutiche del DM2 che hanno come target le incretine sono di due tipi¹: 1) analoghi del GLP-1 a emivita più lunga (exenatide, liraglutide), che devono essere somministrati per via parenterale; 2) inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin), che sono attivi per via orale.

Sitagliptin

Meccanismo d'azione

Sitagliptin è stato il primo inibitore della DPP-4 a essere approvato sia dalla FDA che dall'EMA per il trattamento del DM2. Sitagliptin^{2,3} è attivo per via orale, con una biodisponibilità dell'87%, e inibisce in maniera selettiva e reversibile la DPP-4: entro un'ora dalla sua assunzione, oltre il 90% dell'attività della DPP-4 risulta inibita. Di conseguenza, dopo un pasto o l'ingestione di glucosio, i livelli di GIP e GLP-1 sono aumentati di 2-3 volte, sia nei pazienti con DM2 che nei soggetti normali^{2,3}. Inoltre, nei pazienti con DM2 il trattamento con sitagliptin fa aumentare anche i livelli postprandiali di insulina e C-peptide e fa ridurre i livelli di glucagone, determinando una riduzione delle variazioni della glicemia ($p < 0,001$ rispetto al placebo).

La cosomministrazione di sitagliptin e metformina ha un effetto additivo sui livelli di GLP-1 attivo³: dopo 2 giorni di trattamento, i livelli postprandiali di GLP-1 attivo aumentano di circa 2 volte con sitagliptin 100 mg/die o metformina 1000 mg/die in monoterapia e di circa 4 volte con la terapia combinata con sitagliptin più metformina in volontari sani. Questi risultati suggeriscono che questi farmaci agiscano attraverso meccanismi differenti ma complementari, in quanto sitagliptin aumenta i livelli di GLP-1 attivo inibendo la degradazione di GLP-1, mentre la metformina fa aumentare i livelli di GLP-1 attivo e totale, suggerendo un aumento del rilascio di GLP-1³.

Studi clinici

L'efficacia di sitagliptin in monoterapia è stata dimostrata in tre grossi studi di dose-ranging e in altri studi successivi^{3,4}: sitagliptin, alla dose di 100 mg al giorno, nell'arco di 12 settimane determina una riduzione dell'HbA_{1c} di circa lo 0,6-1,1% da un livello basale di 7,5-8,7%. Ad esempio, in uno studio randomizzato

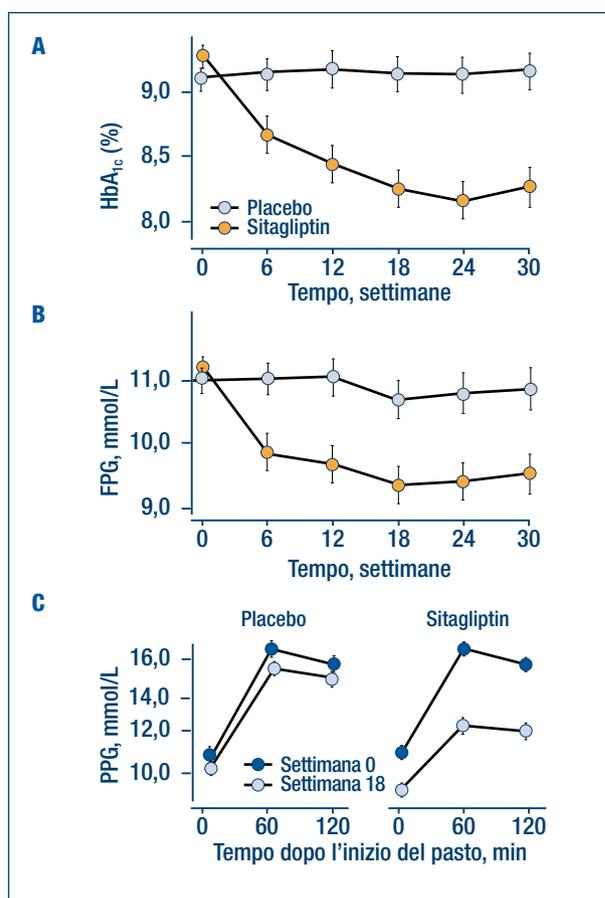


Figura 1.

Variazione nel tempo degli indici glicemici chiave: (A) HbA_{1c}, (B) FPG (glicemia a digiuno) e (C) PPG (glicemia postprandiale). I grafici si riferiscono a un trattamento di sitagliptin in *add-on* alla terapia in corso di metformina. Tutti i valori sono media \pm SE

in doppio cieco⁵, sono stati confrontati sitagliptin e metformina in monoterapia nel trattamento di pazienti naïve affetti da DM2, con livelli di HbA_{1c} compresi tra 6,5% e 9,0%. Dopo 24 settimane di trattamento, in una popolazione di 1050 pazienti, sitagliptin (alla dose di 100 mg/die) si è dimostrato non inferiore alla metformina (1000 mg due volte al dì) nel determinare una riduzione dei valori di HbA_{1c} (valore basale medio 7,2%; sitagliptin -0,43%, metformina -0,57%). L'incidenza di episodi di ipoglicemia era pari all'1,7% con sitagliptin e al 3,3% con metformina, mentre l'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali era rispettivamente pari all'11,6 e al 20,7%, con una differenza statisticamente significativa sia per quanto riguardava la diarrea ($p < 0,001$) che la nausea ($p = 0,032$). Come è stato dimostrato in diversi altri studi, il miglioramento del controllo dei livelli di glicemia ottenuto con sitagliptin in monoterapia viene mantenuto per almeno 2 anni³. L'effetto del sitagliptin sul controllo della glicemia è stato verificato anche quando il farmaco è stato utilizzato insieme alla metformina, sia come combinazione iniziale che in aggiunta a essa in pazienti che non erano adeguatamente controllati dal trattamento con la sola metformina^{3,4,6} (Fig. 1). Allo stesso modo, l'uso

combinato di sitagliptin con pioglitazone, glimepiride o insulina consente di ottenere effetti additivi sul controllo dei valori di glicemia, così come l'uso di una combinazione tripla (in aggiunta a metformina e una sulfanilurea o a metformina e un glitazone)³. È interessante notare che sitagliptin, sia in monoterapia sia in aggiunta (come combinazione iniziale o in *add-on*) a metformina, insulina, glitazone o sulfanilurea, generalmente induce un miglioramento delle misure di funzionalità della beta-cellula pancreaticca^{2,3}, compresi i livelli postprandiali di insulina e glucosio, l'AUC totale dell'insulina, del C-peptide e/o del glucosio. In alcuni studi si è osservato anche un miglioramento degli indici di resistenza insulinica o di sensibilità insulinica, anche se quest'ultimo effetto non è stato confermato in altri studi³. Il miglioramento della funzione della beta-cellula indotto da sitagliptin è associato a una riduzione della glicemia sia basale che postprandiale, dimostrata in diversi studi su pazienti con DM2.

Quando è stato utilizzato in combinazione con la metformina, sitagliptin ha ridotto in maniera significativa ($p < 0,05$) rispetto al placebo i livelli basali di colesterolo totale (in misura compresa tra -3 e -6%), trigliceridi (-17%) e colesterolo non-HDL (tra -5 e -10%) e ha fatto aumentare ($p < 0,05$) i livelli di colesterolo HDL (+2%)³. Recentemente sitagliptin ha avuto dall'EMA l'indicazione al trattamento dei pazienti diabetici con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina compresa fra 30 e 50 ml/min) e con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o in terapia dialitica, a seguito del risultato di due studi clinici, che hanno dimostrato – rispettivamente in pazienti diabetici con compromissione cronica della funzione renale (GFR stimato < 50 ml/min) e in pazienti diabetici dializzati – che sitagliptin ha un profilo di efficacia e sicurezza simile a quello osservato in pazienti con funzione renale normale e mostra un'incidenza di ipoglicemia significativamente inferiore rispetto a glipizide.

Tollerabilità

Sitagliptin alla dose giornaliera di 50-100 mg, sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci antidiabetici (metformina, glitazoni, sulfaniluree o insulina) è risultato ben tollerato nei pazienti con DM2 in trial clinici della durata anche di 2 anni, con eventi avversi generalmente di grado lieve-moderato e con frequenze in gran parte simili a quelle del placebo e di solito inferiori o uguali a quelle dei farmaci di confronto^{3,7}. In particolare, l'incidenza di disturbi gastrointestinali è risultata significativamente inferiore a quella indotta da metformina e simile a quella determinata da placebo o da altri antidiabetici orali⁷.

Nel corso del trattamento con sitagliptin, l'incidenza di ipoglicemia è bassa ($< 3\%$) e nettamente inferiore a quella delle sulfaniluree; inoltre, i rari episodi di ipoglicemia descritti negli studi sono generalmente non gravi^{3,7}. Questi dati sono spiegabili dalla glucosio-dipendenza dell'effetto pancreatico della GLP-1, per cui quando i livelli di glicemia si riducono l'effetto della GLP-1 di stimolazione della secrezione insulinica e di inibizione della secrezione di glucagone svanisce².

Un dato importante, nei pazienti con DM2, è il fatto che sitagliptin ha un comportamento neutro nei confronti del peso corporeo^{3,7}; ciò è particolarmente rilevante se confrontato con altri farmaci

(glitazoni, sulfaniluree e insulina), che invece tendono a far aumentare il peso corporeo.

Uso degli inibitori della DPP-4 nel trattamento precoce del DM2

L'algoritmo ADA/EASD sul trattamento dell'iperglicemia nel DM2 distingue tra un primo gruppo (stile di vita, metformina, sulfaniluree, insulina basale) e un secondo gruppo di terapie (glitazoni, incretine). Alcuni autori⁸ hanno suggerito che tale algoritmo sia insoddisfacente, in quanto non offrirebbe al medico e al paziente l'appropriata selezione di opzioni per individualizzare e ottimizzare il trattamento al fine di ottenere un controllo a lungo termine della glicemia e la riduzione sia delle complicanze del diabete che del rischio cardiovascolare. A loro avviso, infatti, la scelta dei target glicemici e del trattamento farmacologico dovrebbe essere individualizzato sulla base delle caratteristiche specifiche del paziente (età, stadio del diabete, fattori di rischio cardiovascolare, peso corporeo, rischio associato all'ipoglicemia, ecc.) e degli effetti sui diversi aspetti fisiopatologici del DM2⁸. In particolare, dovrebbe essere data maggiore importanza al controllo a lungo termine della glicemia, per cui andrebbe considerato ad esempio che l'uso delle sulfaniluree è associato a una progressiva riduzione di efficacia e può non rappresentare la scelta più appropriata nel lungo periodo. Un secondo aspetto è rappresentato dal rischio cardiovascolare: poiché alcuni studi (ACCORD, ADVANCE, VADT) sembrano indicare che un controllo intensivo della glicemia, anche se riduce il rischio di eventi microvascolari, potrebbe non essere in grado di modificare l'incidenza di eventi macrovascolari (ad esempio infarto miocardico) (Fig. 2), e poiché le complicanze macrovascolari rappresentano un'importante causa di mortalità e morbidità nel DM2, andrebbe data maggiore importanza al profilo rischio/beneficio dei vari farmaci sulle complicanze macrovascolari. Il terzo e ultimo aspetto è quello degli altri effetti fisiopatologici dei farmaci, come la protezione della beta-cellula pancreatica e gli effetti collaterali.

Da tutte queste considerazioni, sembra più appropriato un approccio alla terapia del DM2 come quello proposto dall'IDF⁹, in cui vengono proposte varie linee di trattamento e in cui si dovrebbe effettuare il passaggio da una linea all'altra se non viene raggiunto il target terapeutico ($HbA_{1c} < 7\%$). Per ogni linea di trattamento, i farmaci sono stati suddivisi in farmaci "di approccio usuale" e "alternativi". Nelle linee guida IDF (Fig. 3), l'uso di un inibitore della DPP-4 è previsto, in aggiunta o in alternativa, come terapia di seconda o terza linea, mentre un analogo del GLP-1 è indicato come possibile terza linea.

Tuttavia, anche rispetto a questo algoritmo della IDF per il trattamento del DM2 si sono levate alcune critiche o perplessità¹⁰, in quanto è stato suggerito come sia probabilmente necessario pensare alla necessità di un approccio più aggressivo alla malattia fin dal suo inizio e quindi all'uso di una terapia farmacologica combinata. L'associazione della metformina con altri farmaci antidiabetici tradizionali sembra tuttavia presentare alcuni svantaggi: le sulfaniluree sono associate ad aumentato rischio di ipoglicemia e incremento del peso corporeo e sembrano accelerare l'esaurimento funzionale della beta-cellula, oltre a essere state sospet-

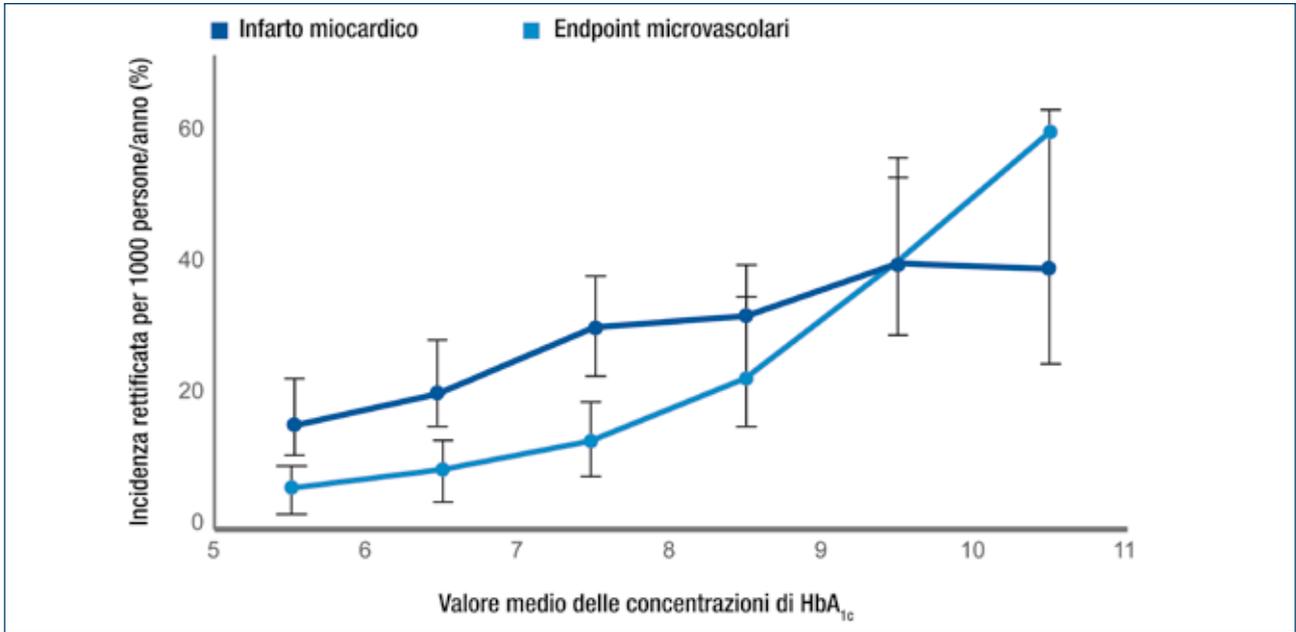


Figura 2. Tassi di incidenza dell'infarto miocardico e complicanze microvascolari per categoria di valore medio delle concentrazioni di HbA_{1c} (da Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ 2000;321:405-12, mod.).

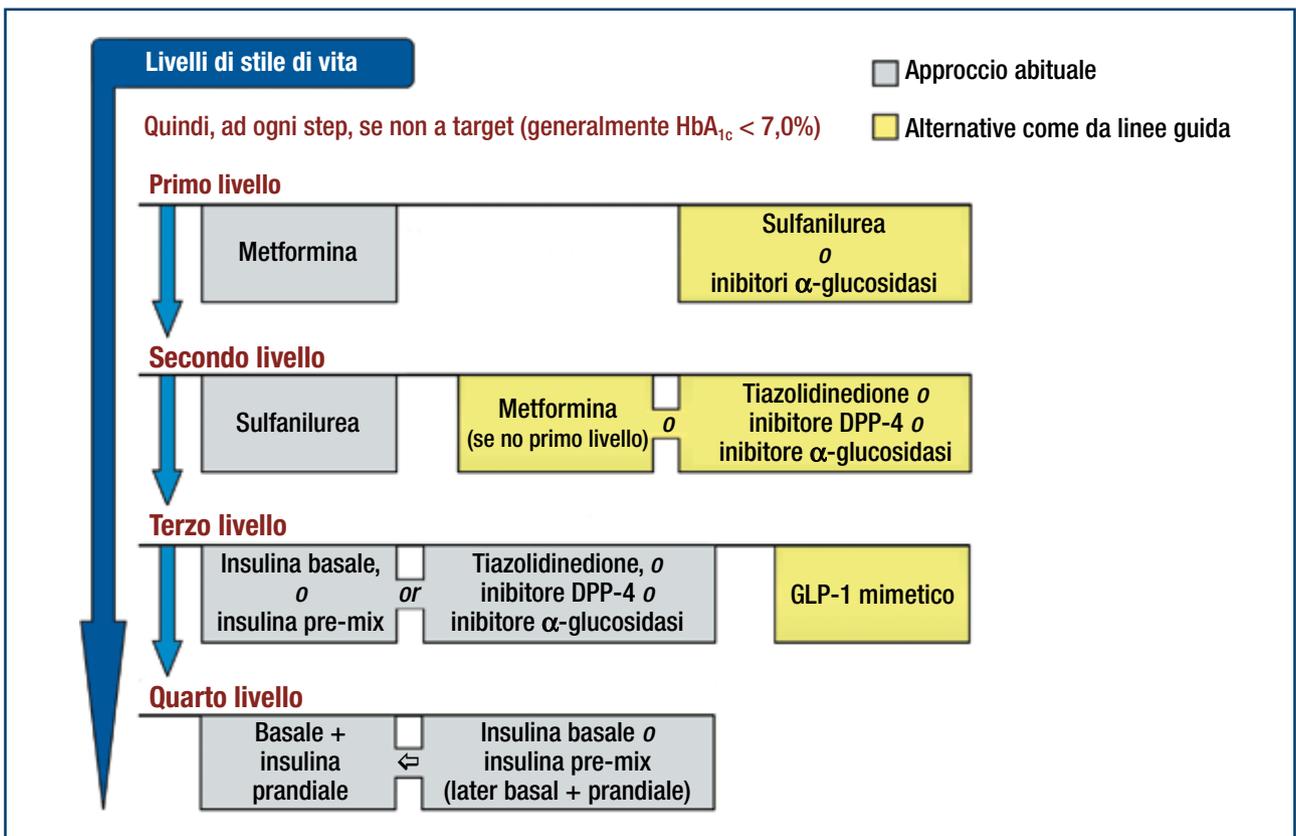


Figura 3. Il nuovo algoritmo terapeutico IDF.

tate, in combinazione con metformina, di indurre un aumento del rischio cardiovascolare in una meta-analisi di 9 trial clinici; i glitazoni sono anch'essi associati a un aumento del peso corporeo e, almeno per rosiglitazone, a un aumento del rischio cardiovascolare; l'insulina, oltre a indurre un incremento del peso corporeo, è associata ad aumentato rischio di ipoglicemia. Non sorprende, quindi, che la terapia con incretine abbia guadagnato un'ampia attenzione come possibile componente di una terapia di combinazione iniziale, grazie ai suoi potenziali benefici effetti sulla funzione della beta-cellula e alla bassa probabilità di indurre ipoglicemia e aumento del peso corporeo. Inoltre, l'aumento dei livelli di GLP-1 sembra avere numerosi effetti cardiovascolari positivi (vedi oltre). È stato quindi proposto che una delle terapie iniziali nel DM2 possa essere costituita da un'associazione preconstituita di metformina e un inibitore della DPP-4: la combinazione in una singola compressa ha l'indubbio vantaggio di ridurre il numero di pillole da assumere e quindi di migliorare l'aderenza al trattamento.

Uso degli inibitori del DPP-4 nel trattamento dell'iperglicemia postprandiale

Un altro punto critico è rappresentato da quale sia il miglior indice di controllo glicemico da prendere in considerazione nel trattamento del DM2. Fino a pochi anni fa, il punto chiave su cui si era concentrata la terapia era costituito prevalentemente dalla riduzione dei livelli di HbA_{1c}, dando una notevole importanza alla glicemia a digiuno. Anche se il controllo dell'iperglicemia a digiuno è necessario, esso è solitamente insufficiente a raggiungere un controllo glicemico ottimale. Una crescente mole di lavori

suggerisce che la riduzione delle escursioni della glicemia postprandiale sia almeno altrettanto importante rispetto al raggiungimento dei target di HbA_{1c}¹¹. Infatti, non solo le variazioni glicemiche postprandiali influenzano notevolmente i livelli di HbA_{1c}, ma vi è una relazione diretta tra i livelli di glicemia postprandiale e la mortalità cardiovascolare. Infatti, l'iperglicemia postprandiale sembra essere correlata con il rischio di complicanze microvascolari e alcuni dati suggeriscono che essa possa rappresentare anche un fattore di rischio indipendente di complicanze macrovascolari. L'IDF ha sviluppato una serie di linee guida specifiche per il trattamento della glicemia postprandiale nel DM2¹².

A questo proposito, un recente studio ha valutato l'effetto dell'aggiunta di sitagliptin a un glitazone e metformina sul controllo dei livelli di glicemia post-prandiale¹³: dopo 18 settimane la riduzione dei livelli di glicemia 2 ore dopo il pasto era in media di circa 60 mg/dl ($p < 0,001$ rispetto al placebo) e tale guadagno si manteneva anche a 54 settimane ($p < 0,001$) (Fig. 4). In un altro studio¹⁴ è stata valutata l'efficacia di sitagliptin, con o senza metformina, in pazienti con DM2 non compensati dalla terapia insulinica: l'aggiunta di sitagliptin 100 mg/die all'insulina dopo 24 settimane ha determinato non solo una riduzione dei livelli di HbA_{1c} dello 0,59% ($p < 0,001$ rispetto al placebo), ma anche una riduzione della glicemia postprandiale a 2 ore ($p < 0,001$) e della glicemia a digiuno ($p < 0,001$) (Fig. 5).

Inibitori della DPP-4 e ipoglicemia

La necessità di un controllo intensivo della glicemia fa aumentare inevitabilmente la preoccupazione che si debba mettere in

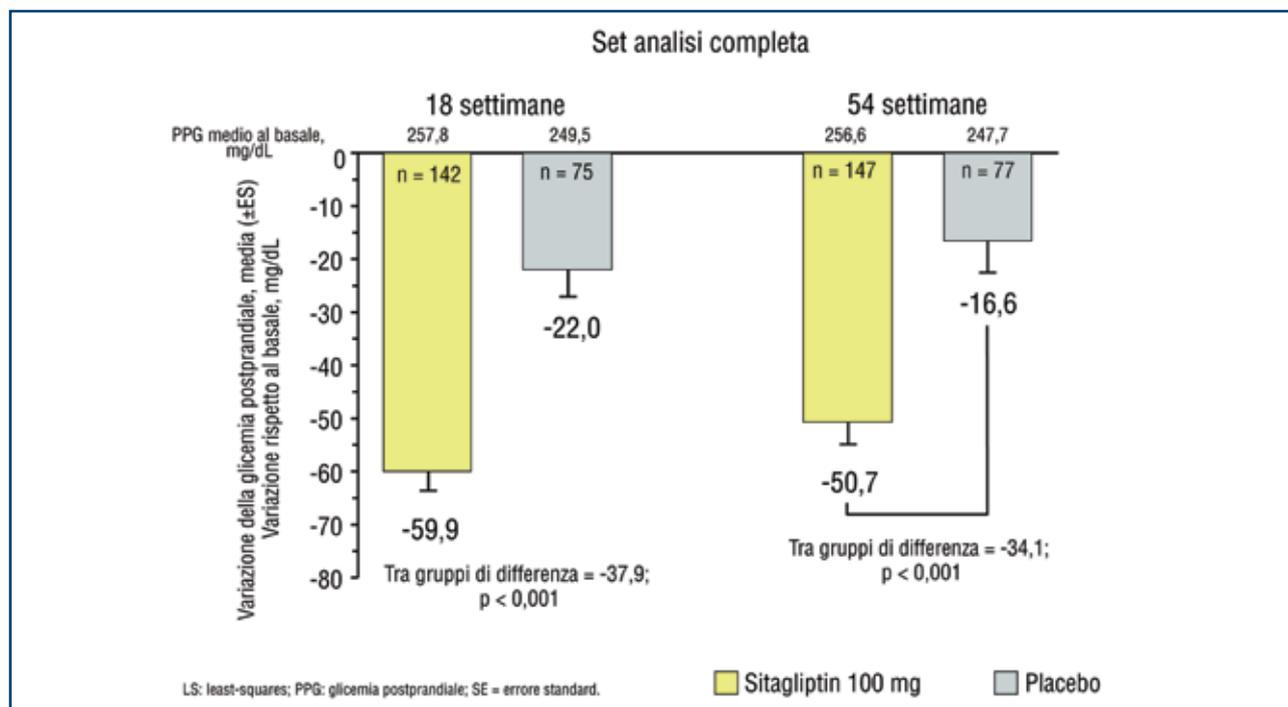
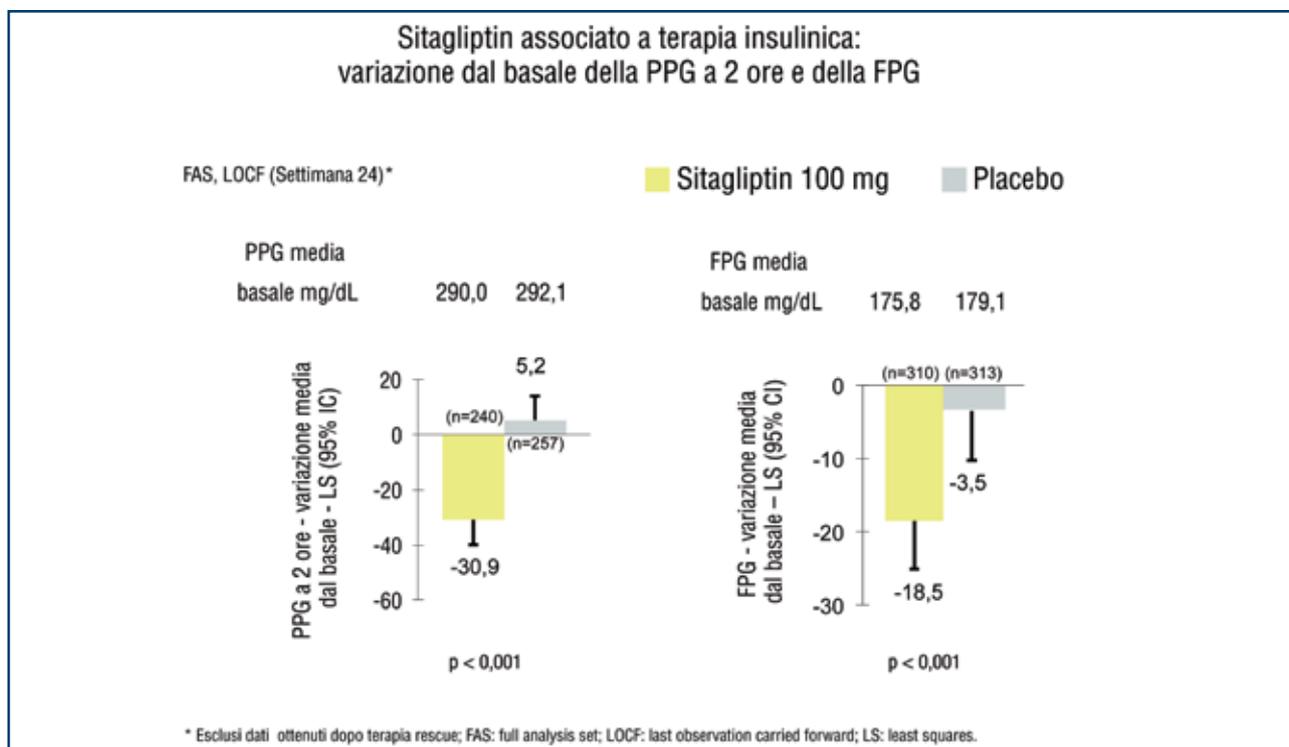


Figura 4.

Studio sitagliptin in triplice terapia con glitazone e metformina: variazione dal basale della PPG a 2 ore alla 18^a e 54^a settimana.

**Figura 5.**

Sitagliptin associato a terapia insulinica: variazione dal basale della PPG a 2 ore e della FPG (Vilsbøll et al., 2010, mod.)¹⁴.

conto una maggiore probabilità di sviluppare episodi di ipoglicemia. È stato anche ipotizzato che i risultati conflittuali dell'utilità di uno stretto controllo glicemico sulla mortalità cardiovascolare possano essere almeno in parte dovuti a un eccesso di episodi di ipoglicemia: in effetti, nello studio ADVANCE l'ipoglicemia rappresentava un fattore di rischio per eventi cardiovascolari¹⁵, tanto che i pazienti che sviluppavano almeno un episodio di ipoglicemia grave avevano un rischio notevolmente superiore di presentare un evento cardiovascolare maggiore, costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus non fatale (HR 3,53; IC 95% 2,41-5,17). Risultati simili sono stati osservati nello studio ACCORD, in cui i pazienti che presentavano episodi di ipoglicemia grave avevano un aumentato rischio di mortalità. E' peraltro evidente che il rischio di sviluppare ipoglicemia dipende dal farmaco antidiabetico utilizzato, un rischio che è particolarmente elevato con le sulfaniluree ed è molto minore con metformina, glitazoni e inibitori della DPP-4. Ad esempio, nello studio sopra citato in cui sitagliptin veniva aggiunto a metformina e a un glitazone¹³, a 54 settimane solo il 4,1% dei pazienti in trattamento con sitagliptin aveva sviluppato un episodio di ipoglicemia, rispetto all'1,1% del braccio trattato con placebo.

Effetti cardiovascolari degli inibitori della DPP-4

Oltre ai ben documentati effetti sulla secrezione di insulina e glucagone, il GLP-1 potrebbe avere anche un'azione diretta sul sistema cardiovascolare¹⁶: infatti l'endotelio possiede recettori specifici per il GLP-1 ed è stato dimostrato che l'infusione di GLP-1 determina un miglioramento della funzione endoteliale e

riduce lo stress ossidativo in pazienti affetti da DM2¹⁷. È stato ipotizzato che questo meccanismo abbia fisiologicamente la funzione di proteggere il sistema vascolare dallo stress ossidativo indotto dall'assunzione di cibo e che quindi il GLP-1 possieda un effetto anti-aterogeno¹⁷. È interessante notare che, come nel caso della secrezione insulinica, la capacità di GLP-1 di proteggere la funzione endoteliale sembra dipendere dal livello di glicemia: l'iperglicemia potrebbe indurre a livello endoteliale, così come a livello della beta-cellula, una resistenza all'azione della GLP-1¹⁷. Altri dati, ottenuti sia nell'animale che nell'uomo¹⁶, indicano che il GLP-1 potrebbe avere una serie di effetti benefici a livello miocardico e vascolare. Infine, vi sono dati¹⁸ che suggeriscono che la somministrazione di sitagliptin induca nei pazienti con DM2 un aumento delle cellule progenitrici endoteliali, che hanno un effetto vasoprotettivo facilitando la riparazione endoteliale e la neoangiogenesi.

Tutti questi dati fisiopatologici suggeriscono che gli inibitori della DPP-4, e in particolare sitagliptin, possano avere un effetto protettivo sul sistema cardiovascolare. È evidente che, specialmente in pazienti ad alto rischio come quelli affetti da diabete mellito, tale effetto protettivo diretto sul sistema cardiovascolare potrebbe avere un notevole impatto prognostico. Anche se gli studi fisiopatologici sembrano indicare con chiarezza gli effetti pleiotropici del GLP-1 e quindi la possibilità che gli inibitori della DPP-4 possano ridurre il rischio cardiovascolare indipendentemente dalla loro azione sulla glicemia, a tutt'oggi mancano studi clinici che possano confermare tale ipotesi. Tuttavia, è in corso uno studio randomizzato controllato (*Trial Evaluating Cardiovascular*

Outcomes With Sitagliptin, TECOS), i cui risultati sono attesi nel 2014 e che ha lo scopo principale di valutare gli endpoint cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio: questo studio servirà a valutare se le modificazioni della funzione endoteliale indotta da sitagliptin possano determinare effettivamente una riduzione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- 1 Gerich J. *DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators?* Diabetes Res Clin Pract 2010;90:131-40.
- 2 Ahren B. *Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin.* Diabetes Metab Syndr Obes 2010;3:31-41.
- 3 Dhillon S. *Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus.* Drugs 2010;70:489-512.
- 4 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.
- 5 Aschner P, Katzeff HL, Guo H, et al.; Sitagliptin Study 049 Group. *Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2010;12:252-61.
- 6 Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, et al., on behalf of the sitagliptin 036 study group. *Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2007;30:1979-87.
- 7 Williams-Herman D, Round E, Swern AS, et al. *Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis.* BMC Endocr Disord 2008;8:14.
- 8 Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. *Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis.* Diabetologia 2010;53:1258-69.
- 9 IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care.* Diabet Med 2006;23:579-93.
- 10 Zinman B. *Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time?* Am J Med 2011;124(1 Suppl):S19-34.
- 11 Ceriello A. *The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management.* Int J Clin Pract 2010;64:1705-11.
- 12 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations.* Diabet Med. 2008;25:1151-6.
- 13 Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, et al. *Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 54-week trial in patients with type 2 diabetes.* J Diabetes 2012 Jun 28. doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00223.x. [Epub ahead of print].
- 14 Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. *Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2010;12:167-77.
- 15 Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.* N Engl J Med 2010;363:1410-8.
- 16 Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. *Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control.* Diabetes Obes Metab 2011;13:302-12.
- 17 Ceriello A, Esposito K, Testa R, et al. *The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes.* Diabetes Care 2011;34:697-702.
- 18 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.

Position Statement ADA-EASD e la contestualizzazione nel trattamento del diabete mellito tipo 2 in Italia

Renato Giordano

UOC Diabetologia e Dietologia,
Ospedale "S. Spirito" di Roma

Introduzione

Il Position Statement congiunto di ADA (*American Diabetes Association*) ed EASD (*European Association for the study of Diabetes*) sul "management" dell'iperglicemia nell'adulto con diabete di tipo 2 (non in gravidanza) dello scorso aprile, pubblicato su *Diabetes Care*^{1,2} e in contemporanea su *Diabetologia*, porta delle fortissime innovazioni all'algoritmo precedente (datato 2009)³, mettendo al centro delle scelte le esigenze e problematiche del singolo soggetto, personalizzando gli interventi e in questo avvicinandosi molto di più agli standard di cura italiani di SID-AMD (Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi) e alle recenti raccomandazioni AMD che già avevano espresso un modo diverso di concepire l'assistenza diabetologica.

L'intento degli estensori è quello di mettere in luce la natura progressiva del diabete di tipo 2, le caratteristiche di ciascun farmaco e i fattori correlati alla natura della malattia e del paziente che possono guidare le decisioni cliniche in relazione alle limitazioni che possono venire dall'età e dalle comorbidità del paziente. La grossa novità di questa consensus è rappresentata dall'approccio basato sul paziente (paziente-centrica), caratterizzata dall'attenzione che il medico pone nei confronti delle preferenze, delle necessità e dei desideri del paziente nel prendere le decisioni cliniche (Fig. 1).

Background e target glicemici

Per prima cosa il Position Statement stabilisce su quale popolazione ci si deve impegnare per intervenire in modo più intensivo con lo scopo di ridurre la glicemia. E dopo aver confermato che la HbA_{1c} rimane il focus principale per decidere la terapia, si parte con l'indicazione sul target medio di HbA_{1c} da raggiungere: < 7,0% (corrispondente a un valore di glicemia basale < 130 mg/dl e post prandiale < 180 mg/dl).

Poi si consigliano valori inferiori di HbA_{1c} in persone che hanno contratto il diabete da meno tempo e senza precedenti cardiovascolari noti⁴.

Per questi l'obiettivo di HbA_{1c} può essere 6,0-6,5%.

Invece nel caso di persone maggiormente a rischio, con storie di ipoglicemie, età avanzata (anziano fragile), complicanze e comorbidità che riducono l'aspettativa di vita, il target può essere più morbido (7,5-8,0%).

Importanti a questo proposito i risultati dei tre grandi studi del 2008, ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) sulla valutazione dei rischi/benefici del controllo glicemico. E anche la chiarezza fatta da una meta-analisi del 2009 sugli outcome cardiovascolari⁵.

Le opzioni terapeutiche

Per quanto riguarda le raccomandazioni terapeutiche, dopo aver ricordato gli elementi patogenetici ritenuti di maggior rilievo nel diabete tipo 2, si conferma la priorità dell'intervento sullo stile di vita. Quindi, per tutti alimentazione corretta, attività fisica e adeguata gestione

CORRISPONDENZA

RENATO GIORDANO
regiordano@libero.it

APPROCCIO ALLA GESTIONE DELL'IPERGLICEMIA

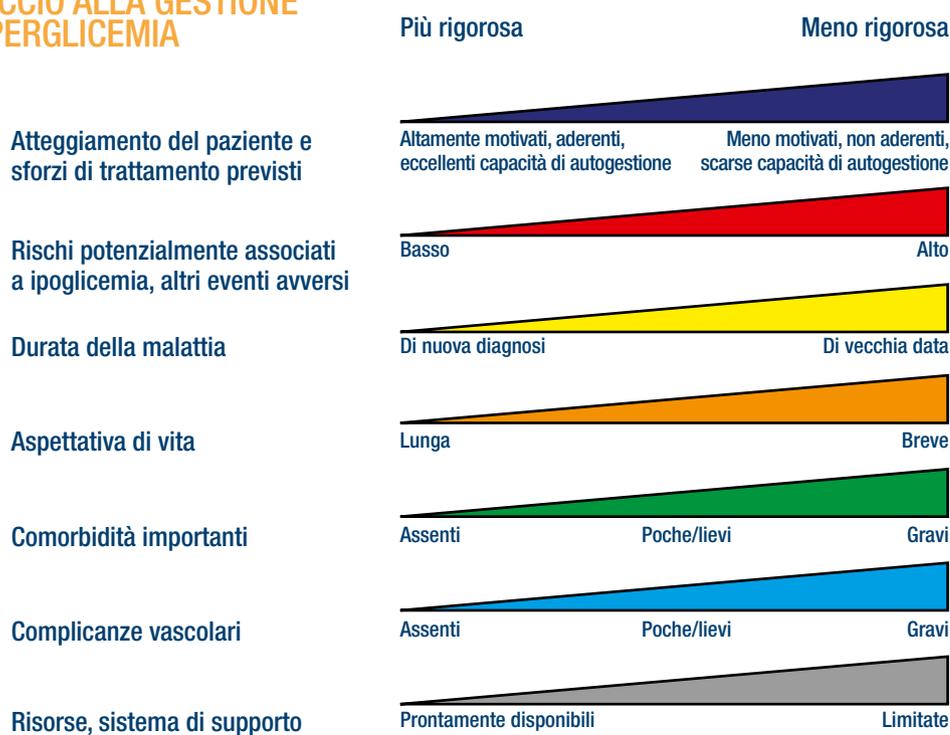


Figura 1.

Elementi di valutazione per la scelta della terapia (da Inzucchi et al., 2012, mod.)².

ponderale. E in queste nuove linee guida si ammette la possibilità, in persone con la giusta motivazione, e una $HbA_{1c} < 7,5\%$, di tentare per un periodo breve l'intervento centrato solo sullo stile di vita senza implementazione con metformina.

Si raccomandano interventi sul *lifestyle* personalizzati e di gruppo, da perseguire non soltanto al momento della diagnosi, ma anche attraverso dei rafforzamenti e delle verifiche periodiche. Già una modesta perdita di peso (5-10%) riduce i rischi cardiovascolari e migliora il compenso glicemico.

Si auspica di riuscire a effettuare la maggiore quantità di esercizio tollerata per ogni singola persona, superando la soglia storica dei 150 minuti settimanali di attività moderata quando la situazione generale e in particolare quella cardiovascolare lo consente.

Ma anche se si è tentato un impegno solo sullo stile di vita dopo un periodo di 3-6 mesi, se appare discontinuo il risultato, si consiglia di passare a metformina, che comunque resta il farmaco di prima scelta. Vista la sua neutralità sul peso, l'assenza di rischio ipoglicemico, i poco importanti effetti collaterali (perlopiù gastrointestinali) e il costo non elevato (Fig. 2).

Dopo la conferma della metformina si analizzano le caratteristiche delle altre opzioni terapeutiche, messe tutte sullo stesso piano. Le caratteristiche dei singoli farmaci devono orientare la scelta.

La più vecchia classe di farmaci orali, sono le sulfaniluree, da utilizzare come opzione terapeutica di seconda scelta, anche se

il costo è contenuto, a causa in particolare dell'azione negativa sulle beta cellule ma anche dell'aumento di peso e al rischio di ipoglicemia. Con un meccanismo simile a quello delle sulfaniluree ci sono le glinidi che sono associate a minor rischio di ipoglicemia.

I glitazoni (cioè solo il pioglitazone perché il rosiglitazone non è più in commercio) non provocano ipoglicemia, presentano una maggiore *durability*, ma portano a un aumento ponderale, a un aumentato rischio di fratture e recentemente sono stati associati a un possibile incremento di rischio di tumore della vescica.

Sono state introdotte recentemente delle classi di farmaci che agiscono sul sistema delle incretine, cioè gli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) e gli inibitori del DPP-4 (*dipeptidil peptidasi-4*). Il vantaggio principale degli analoghi del GLP-1 sta nella perdita di peso che può essere modesto in alcuni pazienti ma molto significativo in altri. Mentre i DPP-4 sono neutri sul peso e hanno meno rischi di ipoglicemia.

Infine vengono ricordati gli inibitori della glicosidasi poco usati in Europa e in U.S., e che portano spesso fastidiosi disturbi gastrointestinali.

Ovviamente se la metformina non può essere utilizzata come prima scelta si propongono direttamente sulfaniluree, glinidi, il pioglitazone oppure un inibitore del DPP-4.

L'insulina come *start therapy* può essere prevista in pazienti con $HbA_{1c} > 9\%$.

Come orientarsi tra le varie opzioni?

Nel fallimento della monoterapia si deve prendere in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco per raggiungere il target terapeutico.

I parametri che vanno presi in considerazione sono: la fenotipizzazione del paziente da trattare e le caratteristiche della molecola, tenendo conto del profilo di sicurezza e della comodità di somministrazione. Un'attenzione particolare va anche riservata ai costi.

L'inserimento del secondo farmaco avviene dopo una rivalutazione a tre mesi e si tratta, sempre, di sulfanilurea o repaglinide, pioglitazone, inibitore DPP-4 oppure analogo del GLP-1 o insulina basale.

Se un farmaco non è efficace, si consiglia la sostituzione con un altro che non abbia lo stesso meccanismo di azione.

L'inserimento della terapia insulinica va di pari passo con la progressiva disfunzione della beta cellula. Si prevede sempre un inizio con un'insulina basale. L'utilizzo precoce dell'insulina ai pasti

si consiglia per una minoranza. Le altre alternative, cioè lo schema basal-plus e basal-bolus o l'uso di pre-miscelate, possono essere utilizzate anche precocemente a seconda della "disponibilità" del paziente (Fig. 3).

Poiché non ci sono dati di confronto a lungo termine fra le varie terapie da combinare con metformina, non è possibile fornire una raccomandazione univoca sulla terapia da prediligere. La scelta deve essere basata sui vantaggi e svantaggi di ciascuna terapia in relazione al singolo. Alcuni farmaci possono condurre a un aumento ponderale che potrebbe essere associato con un peggioramento dei marker di insulino-resistenza o rischio cardiovascolare, per cui si dovrebbe evitare l'incremento ponderale non necessario. Per tutti i farmaci bisognerebbe considerare la tollerabilità e anche le ipoglicemie lievi oltre a quelle gravi con i rischi correlati. È inoltre necessario evitare gli effetti gastrointestinali che possono non essere tollerati da alcuni pazienti e considerare che la ritenzione di liquidi può causare un problema sia in termini clinici che estetici. Infine è necessario non sottovalutare il rischio di fratture ossee nelle donne in post-menopausa.

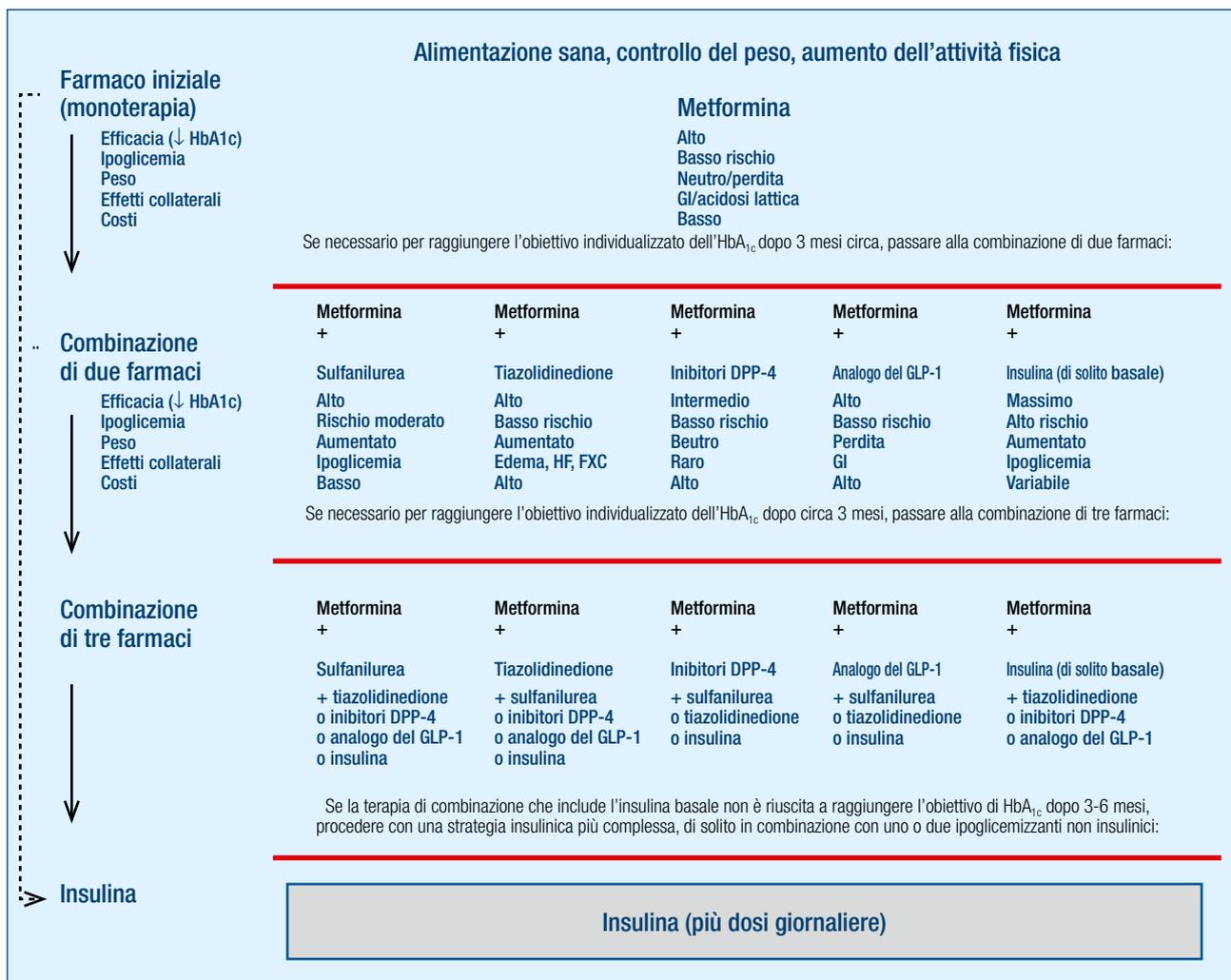


Figura 2.

Terapia ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2: raccomandazioni generali (da Inzucchi et al., 2012, mod.)².

Il successivo step prevede anche l'associazione tripla oppure una terapia mista con l'inserimento dell'insulina.

Facendo l'uso di terapie che abbiano un meccanismo d'azione complementare tra loro, e tenendo conto del fatto che l'inserimento di insulina di solito mostra vantaggi supplementari rispetto al terzo antidiabetico orale.

Ovviamente valutando i costi della terapia e l'eventuale sovrappeso del paziente.

L'ultimo step prevede il basal-bolus con le quattro dosi di insulina al giorno, prevedendo un eventuale periodo di transizione iniziando con bassi dosaggi e prediligendo gli analoghi dell'insulina all'insulina umana regolare per il miglior controllo della glicemia post prandiale.

Altre considerazioni

A proposito delle "other considerations" il position statement prende in esame una serie di fattori di cui bisogna tenere conto per attuare le varie strategie terapeutiche.

L'aumento dell'incidenza del diabete di tipo 2 nel mondo e in particolare nei paesi in via di sviluppo in unione all'incremento dell'obesità e alle problematiche legate alla "sostenibilità" della spesa sanitaria hanno fatto sì che si è cominciato a valutare con attenzione una serie di fattori che assumono sempre di più rilevanza.

E sono l'età, il sesso, le differenze etnico razziali o genetiche, le comorbidità, il peso, il rischio di ipoglicemie e i problemi di Farmacoeconomia.

Riguardo all'età, per gli adulti sopra i 65/70 anni con problemi cardiovascolari, ridotta funzionalità renale, e altre comorbidità, bisogna tener conto dei rischi della polifarmacia, degli svantaggi economici e della minore aspettativa di vita. Tenendo altresì d'occhio il rischio di ipoglicemie, di fratture e cadute, e quindi scegliere dei target meno ambiziosi di quelli a cui deve tendere un giovane.

Tra le comorbidità una particolare attenzione è posta alle patologie cardiovascolari. Poiché le ipoglicemie possono esacerbare l'ischemia miocardica e scatenare le aritmie, nei pazienti con

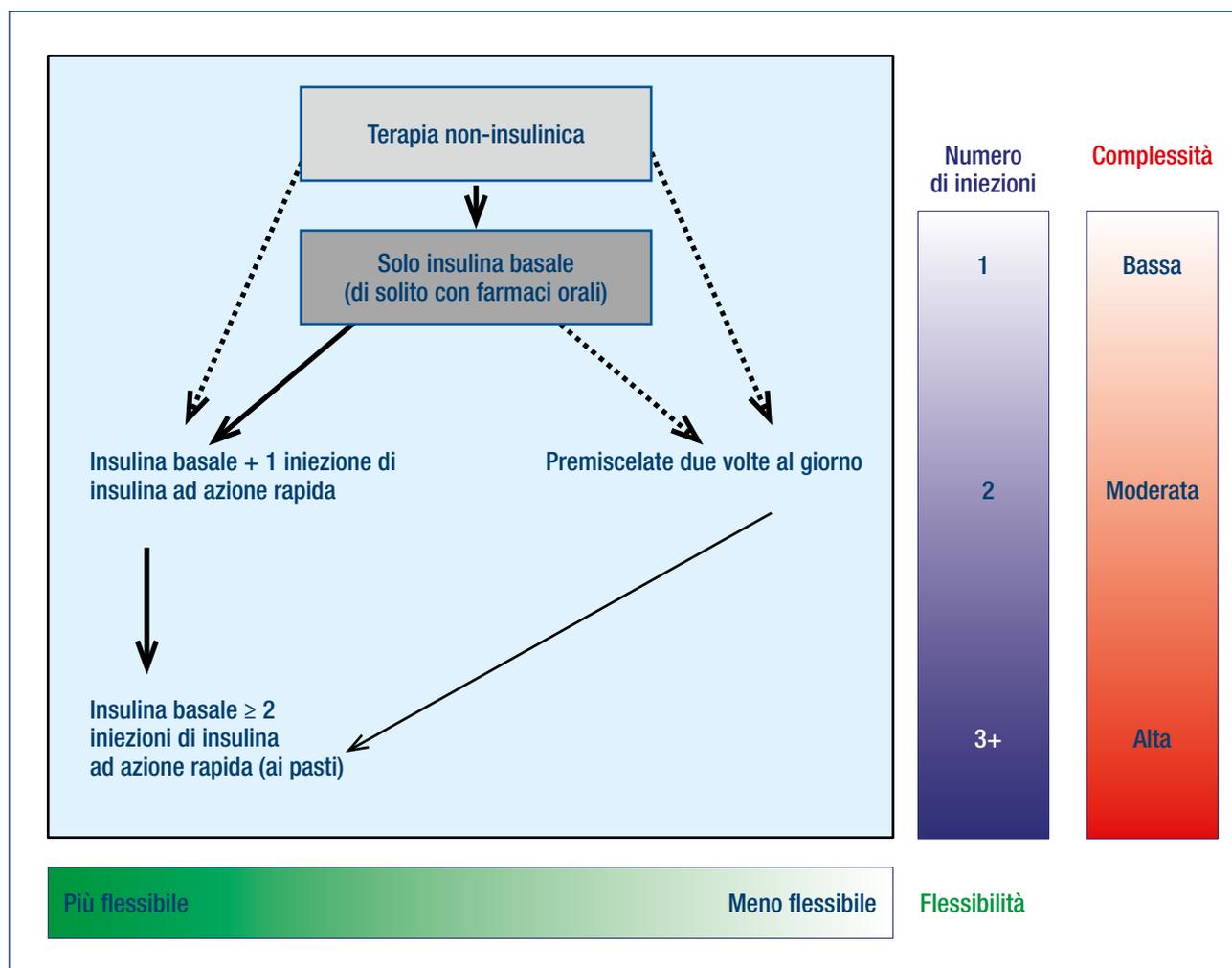


Figura 3. Schema di terapia insulinica nel diabete di tipo 2 (da Inzucchi et al., 2012, mod.)².

queste comorbidità dovrebbero essere evitati i farmaci che predispongono a esse.

In questo ambito esistono dati preliminari che gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP4 potrebbero essere associati con un miglioramento del rischio cardiovascolare o dei fattori di rischio a esso correlati. Tuttavia i dati a lungo termine riguardanti gli outcome cardiovascolari sono limitati.

Poi viene di nuovo segnalata l'importanza dell'ipoglicemia come causa di morte e la sua criticità per il paziente, la sua famiglia o l'eventuale caregiver.

La maggioranza delle persone con diabete di tipo 2 sono sovrappeso o obese (80%) e per loro nella pratica comune viene preferita la metformina che è perlomeno neutrale sul peso. Senz'altro sono associati a perdita di peso gli analoghi del GLP-1, mentre si può prendere in considerazione la chirurgia bariatrica nel trattamento dell'obesità più severa.

Riguardo alle differenze genetiche e razziali si fa riferimento alla maggiore insulino-resistenza delle popolazioni latine, e all'accentuata disfunzione beta cellulare delle popolazioni dell'Est asiatico e questo per intraprendere delle appropriate strategie mirate che possano essere efficaci sin dall'infanzia.

Conclusioni

Il position statement dell'ADA-EASD quindi non si discosta molto dalle recenti revisioni IDF [6.] e di altre società scientifiche internazionali ⁷⁻⁹. Tiene conto del fenotipo del paziente, della presenza dei nuovi farmaci, dei benefit, della safety di ognuno di loro, e dei costi (il futuro Italiano e Mondiale non potrà non tenerne conto). E si avvicina molto agli standard Italiani AMD- SID ¹⁰ e alle recenti raccomandazioni AMD sulla personalizzazione nella terapia del diabete di tipo 2 del 2011, che introduceva il concetto di terapia personalizzata, individuando i percorsi terapeutici atti a creare un approccio fruibile e sostenibile. Una problematica complessa è quella che viene fuori dal Position Statement con aspetti medici ma anche legali che comunque mette sempre al centro delle scelte il paziente e la sua Qualità di Vita (*patient-centered care*).

Bibliografia

- ¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- ² Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- ³ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
- ⁴ Akalin S, Berntorp K, Ceriello A. *Global task force on glycaemic control. Intensive glucose therapy and clinical implication of recent data a consensus statement from the global task force on glycaemic control*. *Int J Clin Pract* 2009;63:1421-5.
- ⁵ Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
- ⁶ IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes*. Brussel: IDF 2005.
- ⁷ Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. *Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control*. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
- ⁸ Berard LD, Booth G, Capes S, et al.; Canadian Diabetes Association. *Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. *Can J Diabetes* 2008;32:51-5201.
- ⁹ NICE. *Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline*. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
- ¹⁰ Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *AMD-SID standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Infomedica – Formazione & Informazione Medica 2010.
- ¹¹ Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.

Risposte ai precedenti questionari n. 2, vol. 12, 2012

Algoritmo DMT2 • A. De Micheli

1. **Esiste una correlazione epidemiologica fra il compenso glicemico e le complicanze macroangiopatiche nel diabete tipo 2:**
 - a. **Si**
 - b. No
 - c. Solo nel sesso maschile
 - d. Solo nel sesso femminile
2. **Per ottenere i migliori risultati nella prevenzione delle complicanze del diabete tipo 2 è necessario:**
 - a. Ottenere valori di HbA_{1c} entro i limiti della norma per i non diabetici
 - b. **Intervenire precocemente in modo ottimizzato**
 - c. Associare almeno due farmaci antidiabetici
 - d. Utilizzare il più tardi possibile l'insulina
3. **Le conoscenze sulle basi genetiche delle alterazioni fisiopatologiche del diabete tipo 2:**
 - a. Sono scarsissime
 - b. **Sono in progressiva crescita ma non hanno al momento risvolti operativi nella maggior parte dei casi di diabete tipo 2**
 - c. Permettono di somministrare nella maggior parte dei casi terapie mirate
 - d. Permettono di individuare agevolmente i pazienti che non avranno mai bisogno di terapia insulinica
4. **L'autocontrollo glicemico domiciliare nel diabete tipo 2 trattato con ipoglicemizzanti orali:**
 - a. È inutile
 - b. Per essere efficace deve essere eseguito ogni giorno
 - c. Si è dimostrato utile solo nei pazienti di età minore di 60 anni
 - d. **Si è dimostrato utile solo se accompagnato da un'adeguata educazione terapeutica**

Analisi di una popolazione assistita attraverso la sanità di iniziativa • A. Bussotti, M. Gori, R. Salvadori, A. Tenaglia, U. Alecci, S. Giustini

1. **Il Cronic Care Model (CCM) è:**
 - a. Un modello organizzativo gestito dai medici di distretto
 - b. Un modello organizzativo ad alta media tecnologia
 - c. Un'interfaccia abituale tra ospedale e territorio
 - d. **Un'organizzazione di lavoro multidisciplinare basata sulla sanità di iniziativa**
2. **Il CCM organizza la sanità d'iniziativa su più patologie, eccetto:**
 - a. Diabete mellito tipo 2
 - b. Scompenso cardiaco
 - c. BPCO
 - d. **Polmonite di comunità**
3. **Nella medicina di iniziativa l'attività di supporto e integrazione è svolta da:**
 - a. Specialista
 - b. **Infermiere**
 - c. Medico di distretto
 - d. Medico di continuità assistenziale
4. **Nel CCM l'attività fondamentale per migliorare gli esiti è:**
 - a. Audit
 - b. Inserimento dati
 - c. Riunioni interdisciplinari
 - d. **Tutte le precedenti**

Personalizzare il target di emoglobina glicata: la giusta glicata per ciascun paziente • M. Passamonti

1. **Come giudichi la seguente affermazione "La conclusione a cui il mondo scientifico è giunto, alla luce delle analisi e giudizio dei risultati dei trial clinici atti a dimostrare se l'ottenimento di target di emoglobina glicata rigorosi si correlasse, in modo statisticamente significativo, con la riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari, è quella di non generalizzare affatto gli obiettivi glicemici e di emoglobina glicata, ma di calibrarli in funzione del fenotipo clinico del diabetico tipo 2 in esame":**
 - a. **Vera**
 - b. Falsa
2. **Quale delle seguenti affermazioni è appropriata, nel paziente diabetico tipo 2 neo-diagnosticato, 40-60 anni, con anamnesi negativa per eventi cardiocerebrovascolari:**
 - a. In questo paziente con diabete mellito tipo 2 l'obiettivo da raggiungere non deve essere particolarmente ambizioso e abbiamo tempo per aggiornare la terapia intrapresa per il raggiungimento del target
 - b. In questo paziente con diabete mellito tipo 2 l'obiettivo da raggiungere non deve essere particolarmente ambizioso, ma è bene aggiornare con tempestività la terapia
 - c. **In questo paziente con diabete mellito tipo 2 l'obiettivo da raggiungere deve essere particolarmente ambizioso (emoglobina glicata < 6,5%) e la terapia deve essere tempestivamente aggiornata al fine di portare il valore a target, quando questo si discosta**
 - d. In questo paziente con diabete mellito tipo 2 l'obiettivo da raggiungere deve essere particolarmente ambizioso (emoglobina glicata < 7,0%) e la terapia deve essere tempestivamente aggiornata al fine di portare il valore a target, quando questo si discosta
3. **Quale delle seguenti affermazioni è appropriata, nel paziente diabetico tipo 2 con malattia di durata medio-lunga, di età tra i 60-70 anni, senza complicanze cardiovascolari e con discreto pregresso controllo glicemico:**
 - a. In questo caso, si dovrebbe raggiungere un'emoglobina glicata < 7,0% e la correzione dell'iperglicemia, quando necessaria, dovrebbe essere aggressiva e rapida
 - b. **In questo caso, si dovrebbe raggiungere un valore di glicata compresa tra 6,5 e 7,5% e la correzione dell'iperglicemia, quando necessaria, dovrebbe essere lenta al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico**
 - c. In questo caso, si dovrebbe, data l'età del paziente e la medio-lunga durata della malattia, essere assai poco aggressivi circa il target di glicata da raggiungere (< 8,0%)
 - d. In questo caso, in considerazione dell'età medio-alta, l'azione più corretta è raggiungere un valore di glicata < 7,5% e rapidità nella correzione dell'iperglicemia, quando necessari
4. **Quale delle seguenti affermazioni è appropriata nel paziente diabetico tipo 2 con malattia di medio-lunga durata, di età anziana-senile (> 70 anni), con precedenti cardiovascolari e storia di scompenso scadente:**
 - a. In questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 6,5 e 7,0%, al fine di indurre ulteriori recidive di eventi cardio-cerebrovascolari
 - b. In questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,0 e 7,5%
 - c. **In questa tipologia di diabetico tipo 2, l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,5 e 8,5% e la variazione dell'omeostasi glicemica va realizzata con lentezza**
 - d. In questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,5 e 8,5% usando sempre un trattamento insulinico
5. **La procedura di screening della depressione ha un particolare beneficio in una selezionata popolazione di soggetti con diabete mellito tipo 2, perché a più alto rischio di depressione. Qual è il gruppo corretto:**
 - a. **Soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età < 65 anni e i pazienti con complicanze**
 - b. Soggetti di sesso maschile, i coniugati, quelli con età > 65 anni
 - c. Soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età > 65 anni e i pazienti con complicanze
 - d. Soggetti di sesso femminile, quelli di età < 65 anni e i pazienti con complicanze