



ISSN 2037-6618



Società Italiana di Medicina Generale

Volume **dodici** Numero **quattro** Dicembre **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

Il *Chronic Care Model*: l'esperienza del progetto della Toscana
S. Giustini, L. Rossi, F. Puggelli, M. Marini, R. Salvadori 143

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Terapia antiaggregante nel diabete: nuovi e vecchi farmaci
V. Borzi 149

Pratica professionale

Ottimizzazione della terapia insulinica: l'automonitoraggio come arma strategica
G.T. Russo, E.L. Romeo, G. Stagno 159

Governo clinico

Modello Sinergia: realizzazione di un Percorso-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale in diabetologia
N. Musacchio, I. Ciullo, A. Giancaterini, A. Lovagnini Scher, R. Gaiofatto, S. Maino, L. Pessina, A. Nicolucci, M.C. Rossi, A. Pellegrini, C. Montaperto.. 165

Caso clinico

Paziente diabetico e particolare terapia antiaggregante
A. Filippi 170

Report Congressi e Convegni

VI Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerca Fondazione AMD, 18-20 ottobre
N. Musacchio 172

Perle di pratica professionale

Nella pratica clinica, quando l'associazione anticoagulanti e antiaggreganti è validata?
M. Passamonti, A. Filippi 173

Una pagina per il paziente

Consigli per la corretta esecuzione dell'automonitoraggio
V. Di Carlo 175

Notizie dal mondo del farmaco

Gli inibitori del trasporto renale del glucosio, i SGLT-2 inhibitors
C.B. Giorda 176

La terapia insulinica in categorie particolari di pazienti. Il ruolo centrale di aspart e detemir

G.P. Fadini 182

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 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 formata:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); *nome del 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.pacinimedica.it>

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

In copertina: Marrakech

Finito di stampare nel mese di Dicembre 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 solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

Il *Chronic Care Model*: l'esperienza del progetto della Toscana

Saffi Giustini¹
Luigi Rossi²
Francesco Puggelli³
Monica Marini⁴
Roberta Salvadori⁵

¹ Medico di Medicina Generale, ASL 3 Pistoia; ² Medico Direttore Zona Distretto ASL 3 PT;

³ Medico specializzando, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze;

⁴ Responsabile UO Assistenza Infermieristica di Comunità e Sanità Pubblica, ASL 3 PT;

⁵ Medico di Comunità Coord. CCM Z/D PT ASL 3 PT

I cambiamenti socio-economici e i progressi in campo biomedico dell'ultimo secolo hanno determinato l'innalzamento dell'aspettativa di vita con un parallelo aumento del numero di anziani malati cronici, e una conseguente crescita dei costi dei servizi sanitari sia pubblici che privati.

Le più recenti stime degli istituti di ricerca dichiarano che entro il 2050 la quota di anziani sarà del 34-40% della popolazione italiana determinando, in tal modo, l'inversione della piramide demografica.

L'evoluzione di molte malattie croniche è spesso lenta e segue in modo lineare l'invecchiamento della persona. Per la gran parte del decorso – anche pluridecennale – di molte malattie croniche la patologia procede attraverso fasi improvvise di riacutizzazione o scompenso in parte o con caratteristiche di prevedibilità e pertanto prevenibili attraverso un programma di monitoraggio dei dati clinici e la disponibilità di applicazioni terapeutiche.

La stadiazione della malattia è fondamentale per uniformare i bisogni, per definire il percorso di cura individualizzato e le risorse necessarie. Il *Chronic Care Model* (CCM) è un modello di assistenza sanitaria dei/delle pazienti affetti da malattie croniche, sviluppato da Ed Wagner e dai suoi colleghi del "McColl Institute for Healthcare Innovation" in California. Il CCM è stato adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e largamente introdotto nelle strategie d'intervento dei sistemi sanitari di diversi paesi, dal Canada all'Olanda, dalla Germania al Regno Unito. Il modello propone una serie di cambiamenti a livello dei sistemi sanitari, utili a favorire il miglioramento delle condizioni di salute dei malati cronici e suggerisce un approccio proattivo tra il personale sanitario e i pazienti stessi.

Il CCM è caratterizzato da sei componenti fondamentali che sono le risorse della comunità, le organizzazioni sanitarie, il sostegno all'autocura, l'organizzazione del Team, il sostegno alle decisioni, i sistemi informativi. Mentre i primi due punti sono caratterizzati da una forte valenza politica, gli ultimi quattro caratterizzano il percorso assistenziale dei pazienti affetti da disturbi cronici.

Secondo il CCM, informare i pazienti e fornire loro un valido supporto all'autocura è un processo fondamentale per il raggiungimento di un miglior stato di salute che, nel caso di malattie croniche, può essere mantenuto anche in assenza di una continua assistenza medica.

Il supporto all'autocura

Nelle malattie croniche il paziente diventa il protagonista attivo dei processi assistenziali, convivendo con la malattia per molti anni; la gestione può essere insegnata alla maggior parte dei pazienti e un rilevante segmento di questa gestione può essere trasferito sotto il loro diretto controllo, come la dieta, l'esercizio fisico, il monitoraggio e l'uso dei farmaci.

L'organizzazione del Team

I medici trattano i casi acuti e intervengono nei casi cronici difficili e complicati, mentre il personale non medico è formato per supportare l'autocura dei pazienti, per svolgere alcune specifiche funzioni e assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up dei pazienti stessi.

Le visite programmate sono uno degli aspetti più significativi del nuovo disegno organizzativo del Team.

CORRISPONDENZA

SAFFI GIUSTINI
saffigiustini@gmail.com

Il supporto delle decisioni

Le linee guida e i percorsi sono rafforzati da un'attività di sessioni di aggiornamento per tutti i componenti del Team.

I sistemi informativi

I sistemi informativi computerizzati svolgono importanti funzioni, come fare da sistema per generare alert che supportino i gruppi di assistenza primaria ad attenersi a linee guida; fornire feedback per i medici mostrando loro livelli di Performance nei confronti degli indicatori delle malattie croniche; implementare i registri di patologia per pianificare la cura individuale dei pazienti e per amministrare un'assistenza *population-based*. A tal fine devono essere accessibili, in grado di documentare i risultati e la qualità degli interventi sanitari, fornendo una piattaforma per la continuità Ospedale-Territorio.

La struttura del gruppo d'assistenza deve essere aperta verso i propri pazienti anche per l'accesso alle prestazioni, e pertanto diviene fondamentale coinvolgere i pazienti stessi nei processi assistenziali attraverso il più ampio accesso alle informazioni, il counselling e il supporto all'autocura, allestendo sistemi informativi accessibili e in grado di documentare i risultati e la qualità degli interventi sanitari, e fornendo una piattaforma per la continuità Ospedale-Territorio.

Tutto ciò per realizzare una sanità d'iniziativa che sappia prevenire e riconoscere i soggetti a rischio di sviluppare una patologia cronica e, che sviluppi reti integrate.

Importanti esperienze internazionali, quali quella del Kaiser Permanente, portano le cure primarie al centro dell'assistenza alle patologie croniche che causano al mondo circa il 60% di tutti i decessi; tale condizione epidemiologica ha ricadute in termini di durata e qualità di vita oltre a un importante impatto economico per la società.

Una caratteristica rilevante di questa popolazione è data dalle comorbidità con associata politerapia. L'emergenza della patologia cronico-degenerativa orienta quindi l'asse dell'assistenza sanitaria verso il territorio, sia in termini di prevenzione che di percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali, rivolti a specifici gruppi di pazienti cronici.

Expanded Chronic Care Model

A livello territoriale il modello è costituito da una versione più evoluta: *Expanded Chronic Care Model*, nella quale il singolo cittadino è calato nella comunità e dove gli aspetti clinici presi in carico dal medico di famiglia sono integrati da quelli di sanità pubblica, quali la prevenzione primaria collettiva e l'attenzione alle determinanti di salute.

Tale modello prevede la costituzione di Team multiprofessionali – "moduli" – dove il medico di medicina generale (MMG) è affiancato da altre figure professionali, in modo particolare l'infermiere e l'operatore socio assistenziale. In questo processo il MMG si integrerà con altri operatori aziendali, con il supporto e il coordinamento del medico di comunità che diventa un "facilitatore nei contatti e di processi"; il MMG potrà così sviluppare un intervento globale, meno burocratico, centrato sulla persona e sulla relazione terapeutica.

Il Chronic Care Model in Toscana

L'obiettivo del CCM è quello di avere un approccio integrato, proattivo e di tipo relazionale, che si faccia garante di una risposta globale, efficace e mirata ai bisogni socio sanitari della popolazione e che ne preveda la partecipazione attiva. Nel mo-

Evoluzione del pensiero sulle cure primarie *Chronic Care Model*

Chronic Care Model:

1. scelta degli erogatori e finanziatori dell'assistenza
 2. **supporto all'auto-cura**
 3. **organizzazione del team**
 4. **supporto alle decisioni**
 5. **sistemi informativi**
 6. **valorizzazione risorse della comunità**
- Risultato: un paziente informato che interagisce con un team multiprofessionale proattivo**

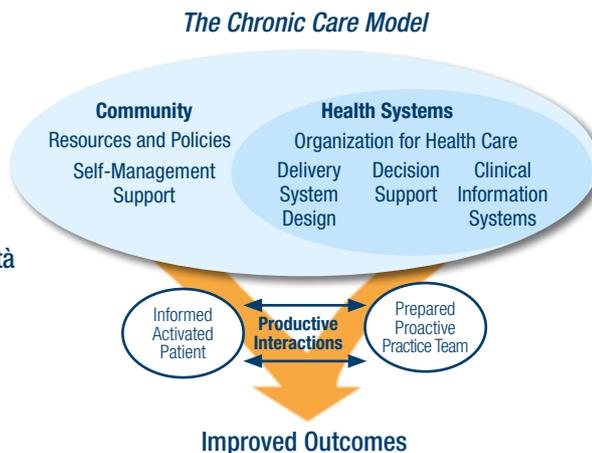


Figura 1.

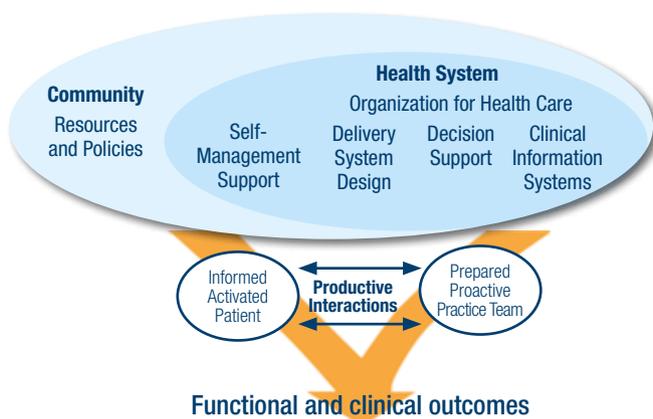
I sei elementi fondamentali del *Chronic Care Model*.

Dal Piano Sanitario Regionale al progetto

La strategia del **PSR 2008-2010**:

“Dalla medicina d’attesa alla sanità d’iniziativa”:
non aspetta sulla soglia dei servizi il cittadino, ma orienta l’attività verso chi “meno sa e meno può” e che per questo si trova a rischio continuo di caduta assistenziale e persino di non espressione del bisogno. Assumere il bisogno di salute prima che la malattia cronica insorga, si manifesti o si aggravi ... prevenire la disabilità

Equità



Ratio of Shared Professional Case to Self Care across the Long Term Conditions population base



Figura 2.

La strategia delineata dalla Regione Toscana.

dello dell'*Expanded Chronic Care Model* gli aspetti clinici sono integrati da quelli di sanità pubblica, con un'attenzione anche alla prevenzione e alle determinanti di salute. Questa modalità assistenziale vuole portare in sé caratteri di innovazione e modernità.

Nella regione Toscana il diritto alla salute non è tanto uno dei settori del governo quanto uno dei principi fondanti e proprio in considerazione dei risultati raggiunti si confermano i valori e i principi a cui si ispira il piano sanitario regionale quali uguaglianza, umanizzazione, salute intesa come diritto/dovere continuità.

Essi, tra i quali c'è sicuramente interdipendenza, apportano un valore aggiunto oltre a sottolineare aspetti di innovazione e modernità.

Nel modello di riferimento indicato dal PSR e dal parere del Consiglio dei Sanitari n. 37/2008 e del Consiglio Sanitario regionale per l'attuazione della sanità di iniziativa a livello territoriale è l'*Expanded Chronic Care Model* e sono stati definiti i rispettivi ruoli che agiscono in modo coordinato al fine di formare un Team proattivo, in grado di rispondere ai bisogni in maniera appropriata.

L'unità elementare del progetto è rappresentata dai *moduli*,

aggregazioni funzionali di MMG con una popolazione di circa 10.000 assistiti. All'interno di ogni modulo, che è coordinato da un MMG, opera un team multiprofessionale costituito dai MMG stessi e da infermieri e OSS (1/10.000 assistiti).

Infermieri e OSS sono operatori di provenienza aziendale, opportunamente formati e assegnati funzionalmente al gruppo di MMG.

La sede del modulo è l'ambulatorio di Medicina Generale. Qui vengono svolte tutte le attività previste dai percorsi e registrate sulla cartella clinica del MMG che resta il responsabile clinico del team e del paziente. L'infermiere ha autonomia e responsabilità per funzioni specifiche alla gestione assistenziale del paziente, individuate sulla base percorsi condivisi. Egli si fa carico del follow-up e del supporto al self management mentre l'Operatore Socio Sanitario effettua l'assistenza alla persona al domicilio del paziente nei casi di non autosufficienza.

L'azienda USL garantisce il governo dei servizi per la presa in carico nei PDTA e la verifica dell'andamento delle attività del progetto di modulo attraverso la funzione dei medici di comunità. I percorsi contengono i controlli periodici differenziati in base al rischio individuale, in occasione dei quali viene eseguito il counseling e il supporto al self management.

Le dimensioni del campione

FASE	N. MODULI	N. MMG	N. ASSISTITI
Pilota	4	24	28.756
Estensione 1	5	37	45.320
Estensione 2	1	6	8.140
Totale	10	67/221 (30,3%)	82.216/290.595 (28,3%)

Pazienti arruolati per diabete nei moduli

Fase di start-up	1.491
Fase di estensione 1	4.210
Fase di estensione 2	6.901

Figura 3.

I pazienti arruolati in Toscana.

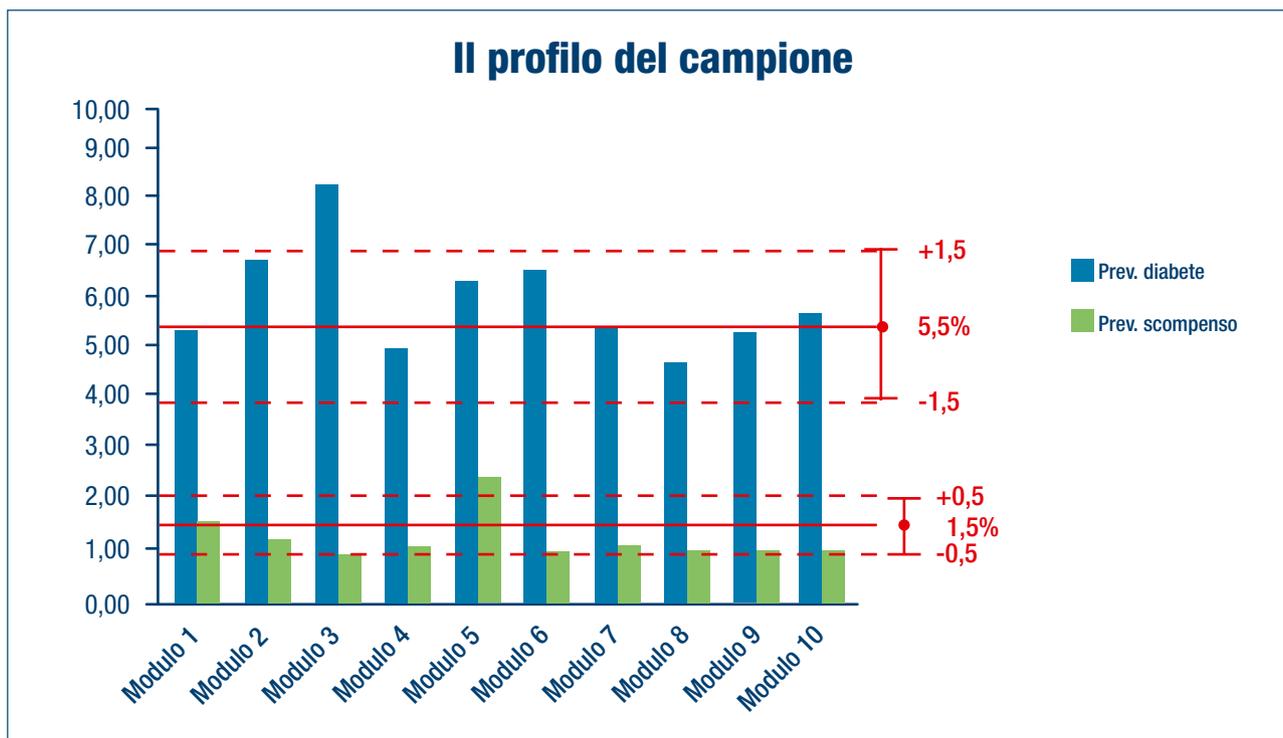


Figura 4.

Il profilo del campione arruolato rispetto alla prevalenza del diabete di tipo 2 e dello scompenso cardiaco nei moduli di Medicina Generale (ASL n. 3 PT).

Considerazioni finali

L'efficacia del progetto è legata alla sua diffusione e i potenziali beneficiari sono in effetti moltissimi. Questo ha bisogno di un indirizzo politico determinato e di una fonte di finanziamento certa, di infrastrutture, di uno staff dedicato

al programma e una capacità di formazione sia mono- che multiprofessionale.

I risultati ottenuti dall'e-CMM ne dimostrano la sua validità anche in termini di sostenibilità economica. A fronte dell'indispensabile investimento iniziale sopra descritto, i risultati di medio-lungo periodo indicano un miglior stato di salute

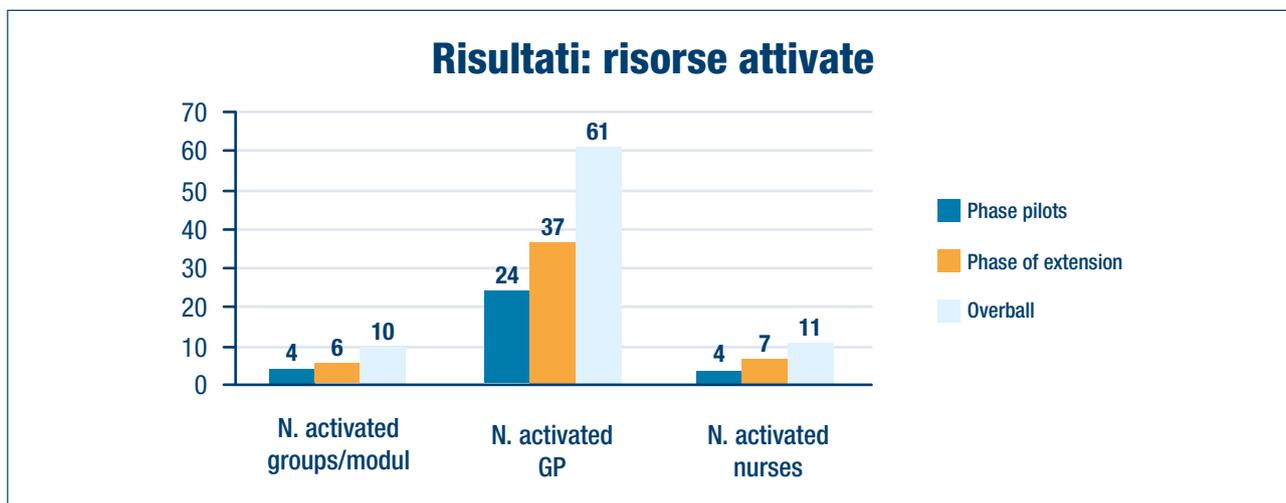


Figura 5.
Le risorse attivate rispetto a moduli e a MMG.

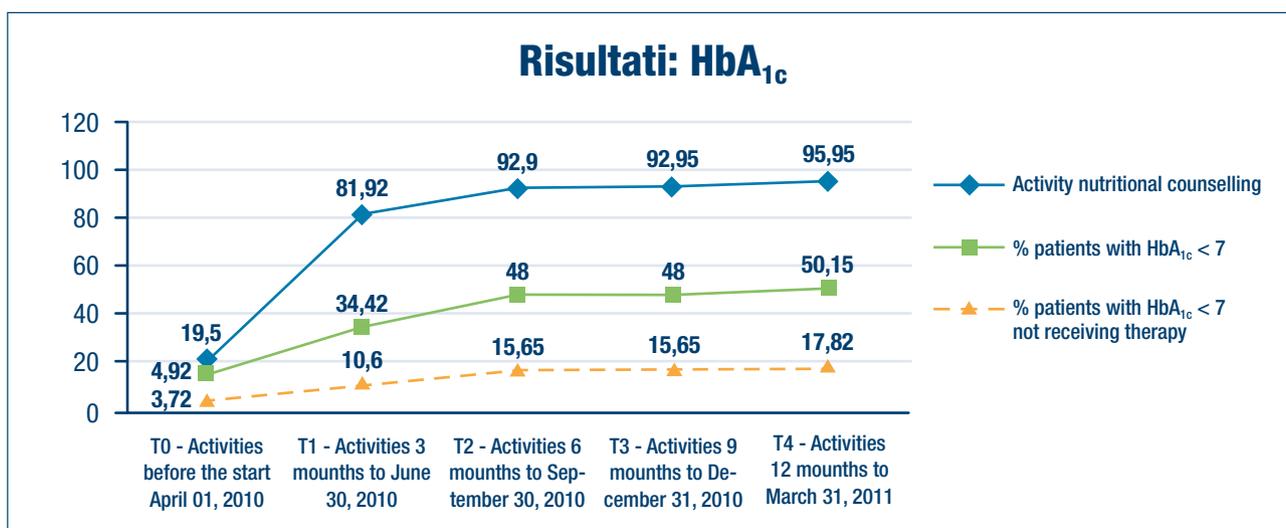


Figura 6.
Esiti rispetto all'intervento di counselling del personale infermieristico (ASL n. 3 PT).

dei pazienti cronici con una conseguente riduzione di risorse impiegate nella cura. Questo non può essere trascurato soprattutto in tempi di riduzione delle risorse complessive a disposizione del SSN, attualmente sottoposto ad una ingente "cura dimagrante".

Infine risulta utile ricordare che il modello e-CCM si presta facilmente all'implementazione di strategie di partnership tra pubblico e privato (farmacie, fondazioni, ecc.) su obiettivi o programmi condivisi: anche questo può risultare un elemento di ulteriore interesse in un'ottica di calo di spesa. In tempi di riduzione delle risorse e di spending review con la cura dimagrante imposta al sistema sanitario, forti timori sono presenti sia negli operatori sanitari, sia in chi si occupa di programmazione in sanità circa il mantenimento e l'implementazione dell'e-CCM in Toscana, che necessita probabilmente di un fi-

nanziamento sia pubblico che privato; il primo poiché è la locomotiva trainante dello sviluppo del modello, in mancanza del quale i finanziamenti privati è probabile che non assumano il rischio dell'iniziativa.

Bibliografia di riferimento

- Battisti FM, Esposito M. *Cronicità e dimensioni socio relazionali*. Milano: Franco Angeli 2008.
- Comodo N, Maciocco G. *Igiene e sanità pubblica. Manuale per le professioni sanitarie*. Roma: Carocci Faber 2007, pp. 209-21.
- Delibera Giunta Regionale Toscana n. 716/2009. La seconda fase del progetto definisce i percorsi assistenziali per le patologie croniche "Consiglio Sanitario Regionale 52/2008"; le aziende AUSL hanno pubblicato sui siti ufficiali i percorsi diagnostico-terapeutici assi-

stenziali per: diabete mellito, scompenso cardiaco, BPCO, ipertensione, ictus.

Gavino M. *Cure primarie e gestione delle malattie: Chronic Care Model*. *Politica Sanitaria* 2007;3:119.

Giustini SE. *Dal 1978 al 2012 Rivoluzione, riordino, ed evoluzione nel Sistema Sanitario Italiano ... con riflessioni su CReG e CCM (anzi "e" "CCM")*. Pistoia: Ed. Ma.Ga.Ma. 2012.

Il DGR 894/2008 recepisce ed attua il parere del Consiglio Sanitario Regionale n. 37/2008.

MacColl Institute. *Does the chronic care model work?* A chartbook created by the staff of Improving Chronic Illness Care supported by R.W.J. Foundation.

Parere Consiglio Sanitario Regionale n. 37/2008.

Pennini A, Barbieri G. *La responsabilità del coordinatore delle professioni sanitarie*. Milano: McGraw-Hill 2011, pp. 52-70.

Santullo A. *Le scale di valutazione in sanità*, Milano: McGraw-Hill 2009, pp. 1-25.

Scopetani E. *Il Chronic Care Model nel nuovo piano sanitario regionale*. Regione Toscana DG Diritto alla salute e politiche di solidarietà settore medicina Predittiva e Preventiva 2009.

Silvestro A, Maricchio R, Montanaro A, Molinar Min M, Rossetto P. *La complessità assistenziale. Concettualizzazione del modello di analisi e metodologia applicativa*. Milano: McGraw-Hill 2009, pp. 15-22.

MeDia 2012, volume 12, pagina 108

Errata

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

Progetto AIFA SIMG UNIME Sicilia

Concetta Bonfiglio
Umberto Alecci
Gianluca Trifirò
Saffi Giustini
Valentina Ientile
Valentina Pizzimenti

Corrige

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

Progetto AIFA SIMG UNIME Sicilia

Concetta Bonfiglio
Umberto Alecci
Gianluca Trifirò
Saffi Giustini
Valentina Ientile
Valeria Pizzimenti

Terapia antiaggregante nel diabete: nuovi e vecchi farmaci

Vito Borzi

UOC I Medicina, AOU "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Terapia antiaggregante • Aspirina

CORRISPONDENZA

VITO BORZI
dott.vitoborzi@gmail.com

Riassunto

I processi aterotrombotici sono la principale causa di morte nei pazienti diabetici. Le piastrine, che nel diabetico sono iperreattive, giocano un ruolo fondamentale nel processo aterotrombotico. Numerosi studi hanno investigato l'utilità della terapia antiplastrinica nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterotrombotici nei diabetici. Ad oggi vi sono limitate e contrastanti evidenze che l'aspirina possa essere efficace nel ridurre primi eventi cardiovascolari in questa popolazione. Al contrario, il ruolo dell'aspirina nella prevenzione secondaria è sicuramente confermata nel diabete. Ma nonostante l'utilizzo dell'aspirina, i diabetici hanno sempre un'alta mortalità cardiovascolare; questa potrebbe essere dovuta ad una resistenza all'aspirina. Per tale motivo nuovi farmaci antiaggreganti sono entrati nell'armamentario terapeutico, usati da soli o in associazione all'aspirina stessa. Nei diabetici che vanno incontro ad intervento di rivascularizzazione percutanea (PCI), l'utilizzo degli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa ha dimostrato evidenze cliniche positive sulla riduzione della mortalità o della riocclusione degli stent. L'utilizzo di nuovi e più potenti agenti antiplastrinici in grado di inibire efficacemente e senza pericoli l'attivazione piastrinica e i processi di aggregazione sembra rappresentare la strategia più promettente, se si guarda a un futuro ipotetico in cui vi potranno essere terapie antiplastriniche personalizzate.

Introduzione

In aggiunta ad una maggiore propensione per l'aterosclerosi e ad un maggior numero di comorbidità, il diabetico presenta anche uno stato pro-trombotico. Molti fattori sono stati ipotizzati o dimostrati avere un ruolo importante nella etiologia dell'aumentato rischio trombotico; questo include la disfunzione endoteliale, uno stato trombofilico, una fibrinolisi ridotta, nonché una alterata funzione piastrinica¹.

Vi sono tre differenti categorie di farmaci inibitori della funzione piastrinica (Fig. 1): inibitori della cicloossigenasi-1 (COX-1) (aspirina), antagonisti del recettore ADP P2Y12 (tienopiridine) e inibitori delle glicoproteine piastriniche (GP) IIb/IIIa. L'aspirina inibisce l'enzima COX-1, bloccando così la sintesi del tromboxano A2. Il meccanismo d'azione delle tienopiridine è invece quello di bloccare i recettori ADP, prevenendo il legame del fibrinogeno al sito recettoriale. Le differenze fra le varie tienopiridine sono indicate in Tabella I. Gli inibitori delle GP IIb/IIIa sono agenti antiplastrinici molto potenti, che esercitano il proprio effetto mediante l'inibizione della via finale comune dell'aggregazione piastrinica, e si è riscontrata la loro efficacia nella prevenzione delle complicanze trombotiche in pazienti ad alto rischio, sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI). Questi agenti sono tuttavia disponibili soltanto per uso parenterale ed hanno una breve durata d'azione, che ne impedisce l'uso per una protezione a lungo termine.

Passerò adesso in rassegna i suddetti agenti antiplastrinici, il loro uso nei pazienti diabetici, i loro limiti terapeutici e le possibilità future.

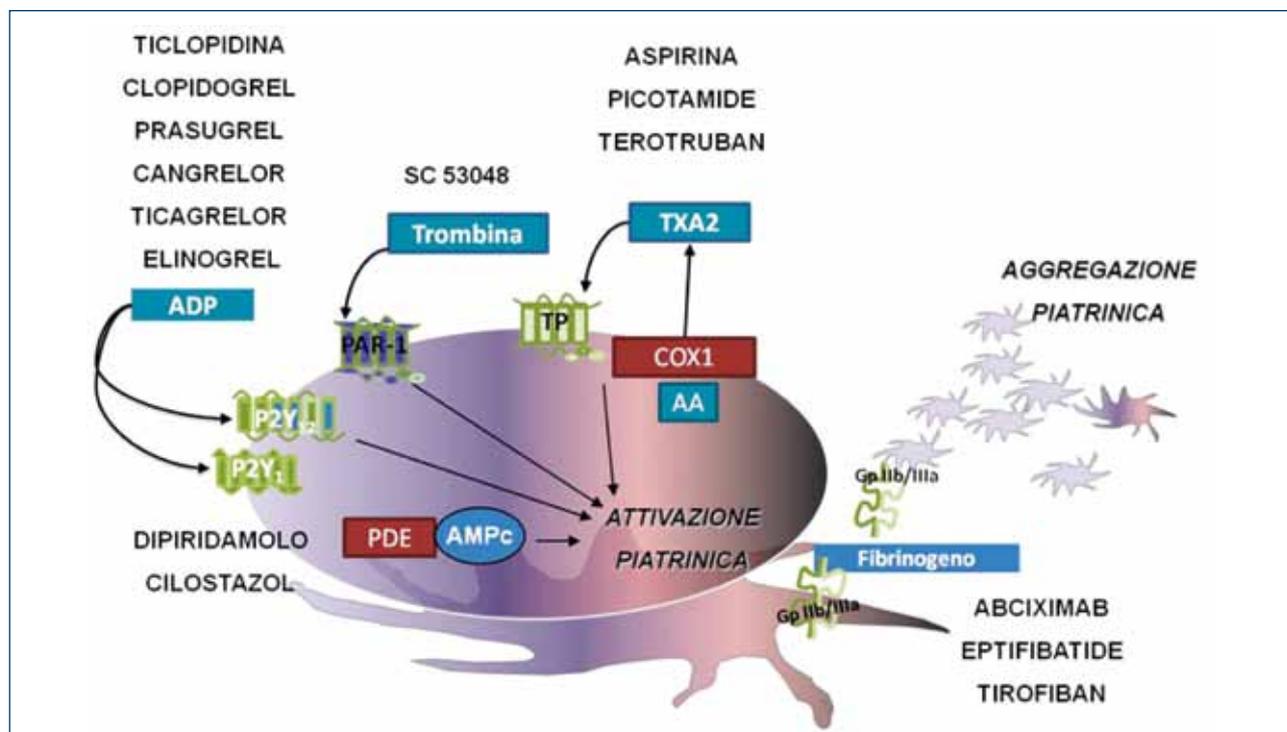


Figura 1.
Farmaci antiaggreganti.

Tabella I. Inibitori del recettore P2Y12ADP

	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
Classe	Tienopiridine	Tienopiridine	Tienopiridine
Reversibilità	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Attivazione	Profarmaco limitato dalla metabolizzazione	Profarmaco non limitato dalla metabolizzazione	Farmaco attivo
Inizio azione	2-4 h	30'	30'
Durata d'azione	3-10 giorni	5-10 giorni	3-4 giorni
Sospensione prima di chirurgia maggiore	5 giorni	7 giorni	5 giorni

La terapia antiplastrinica per la prevenzione primaria degli eventi aterotrombotici nei diabetici

In contrasto con la comune credenza, i dati della letteratura ad oggi disponibili ci dicono che l'aspirina sia, nei pazienti diabetici, meno efficace rispetto ai soggetti non diabetici nella prevenzione primaria degli eventi CV. Il *Physicians' Health Study*², ha incluso 22.071 medici di sesso maschile ed età compresa tra 40 e 84 anni che sono stati randomizzati a ricevere 325 mg/die di aspirina e placebo. Nel gruppo trattato si aveva una significativa riduzione degli infarti del miocardio. Ma nel sottogruppo dei diabetici invece, non si evidenziava alcuna differenza significativa, probabilmente a causa del loro piccolo numero (533). Lo stesso non significativo risultato si aveva nel *Primary Prevention Project*³ (PPP), in cui venivano randomizzati 1.031 diabetici. La

terapia con aspirina si associava a una riduzione non significativa del 10% delle morti cardiovascolari (CV), stroke e infarto del miocardio. Anche in questo caso si poteva addossare la colpa della non significatività al relativo basso numero dei soggetti diabetici, in quanto per raggiungere un adeguato potere statistico, si richiedeva un numero di almeno 4.000 diabetici; ma lo studio è stato interrotto prematuramente per i risultati positivi ottenuti, invece, nell'intera coorte.

Lo studio *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*⁴ (ETDRS) era stato disegnato per cercare di valutare se l'aspirina potesse ritardare la progressione della retinopatia diabetica. In questo studio 3.711 diabetici con riconosciuta retinopatia, erano randomizzati a ricevere aspirina (375 mg due volte al giorno) o placebo. Il rischio relativo per la mortalità per tutte le cause, che era l'outcome primario, era nei diabetici dello 0,91% (0,75-1,11). Gli eventi macrovascolari, che costituivano un outcome secondario,

non erano significativamente ridotti dalla terapia con aspirina. Comunque, nei primi cinque anni di follow-up si riscontrava una significativa riduzione del rischio relativo per infarto del miocardio nei soggetti in terapia con aspirina (RR 0,72; 99% IC = 0,55-0,95, $p < 0,01$).

Il trial *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*⁵ (JPAD) è stato il primo trial prospettico ad effettuare una valutazione dell'utilizzo dell'aspirina (81 mg o 100 mg) nella prevenzione primaria di eventi CV in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) ($n = 2,539$) in Giappone. Dopo un follow-up della durata media di 4,37 anni, vi era una differenza del 20% tra il gruppo trattato con aspirina ed il gruppo non trattato con aspirina nell'endpoint primario (rispettivamente 5,4% vs. 6,7%), che non aveva significatività statistica ($p = 0,16$). Tra i pazienti di età > 65 anni ($n = 1.363$), l'aspirina era associata a una riduzione del 32% del rischio dell'endpoint primario (6,3% vs. 9,2%; $p = 0,047$). Inoltre, nei pazienti trattati con aspirina, l'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali (un endpoint secondario) era significativamente più bassa del 90% (0,08% vs. 0,8%; $p = 0,0037$); non vi erano tuttavia differenze in eventi coronarici e cerebrovascolari non fatali.

E infine il trial *Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes* (POPADAD)⁶ ha valutato 1.276 pazienti con DMT1 o DMT2 di età > 40 anni con rapporto della pressione arteriosa caviglia/braccio $\leq 0,99$, ma senza malattia CV sintomatica. Questi venivano randomizzati all'aspirina (100 mg) più antiossidanti e confrontati con la sola aspirina, con il solo antiossidante o con il placebo. Questo trial non è riuscito a dimostrare alcun beneficio apportato da aspirina o antiossidanti nella prevenzione primaria di eventi CV, né sulla mortalità nei soggetti diabetici.

Vi sono tuttavia due trial in corso, che chiariranno meglio l'ade-

guatezza dell'utilizzo dell'aspirina per la prevenzione primaria nei pazienti diabetici. Il trial *Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) ha già randomizzato 15.480 diabetici senza malattie vascolari ad aspirina (100 mg/die) o omega tre (1 gr/die) o placebo. Lo studio, iniziato nel 2004, terminerà solo nel 2017. Invece il trial *Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes* (ACCEPT-D), coordinato dal Mario Negri Sud con la fattiva collaborazione dell'AMD, è stato approvato e finanziato dall'AIFA nel 2005, nell'ambito del programma per la ricerca indipendente sui farmaci. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione degli eventi CV maggiori in soggetti con diabete mellito senza malattia vascolare clinicamente manifesta e in trattamento con statine. L'efficacia di tali trattamenti va intesa come beneficio aggiuntivo rispetto a strategie assistenziali rivolte ad ottimizzare la cura del paziente diabetico in termini di controllo metabolico e degli altri fattori di rischio CV. Pertanto dobbiamo aspettare ancora qualche anno per avere qualche sicura informazione sull'efficacia in prevenzione primaria dell'aspirina nei soggetti diabetici. Sarebbe inoltre che l'aspirina abbia efficacia diversa nei due sessi.

Per cercare di fare chiarezza è stata effettuata una metanalisi specificamente dedicata all'effetto del sesso. Condotta su 51.342 donne e 44.114 uomini, evidenzia che l'uso dell'aspirina è associato, nelle donne, ad una riduzione (12%) di eventi CV maggiori, e ciò è soprattutto legato alla riduzione del rischio di ictus (17%), mentre non si osserva nessuna significativa riduzione dell'infarto del miocardio o della mortalità. Negli uomini, l'uso dell'aspirina è associato ad una significativa riduzione (14%) degli eventi CV che sale al 32% se si considera solo l'infarto del miocardio, mentre non è ridotto il rischio di infarto cerebrale e la mortalità CV.

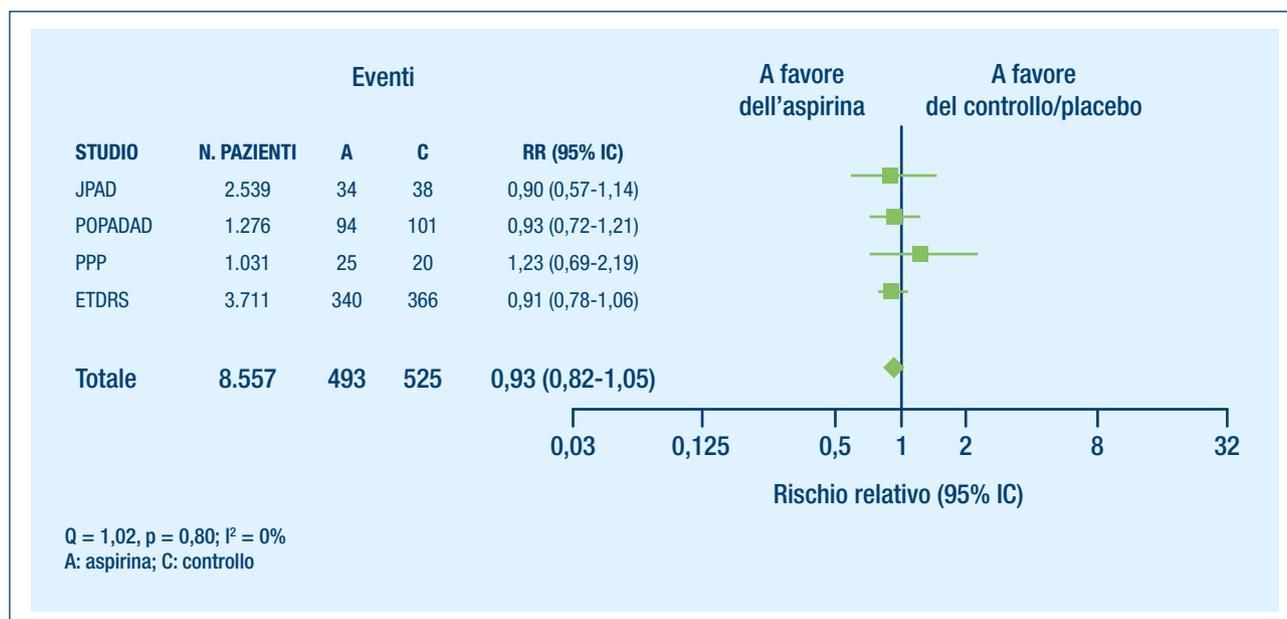
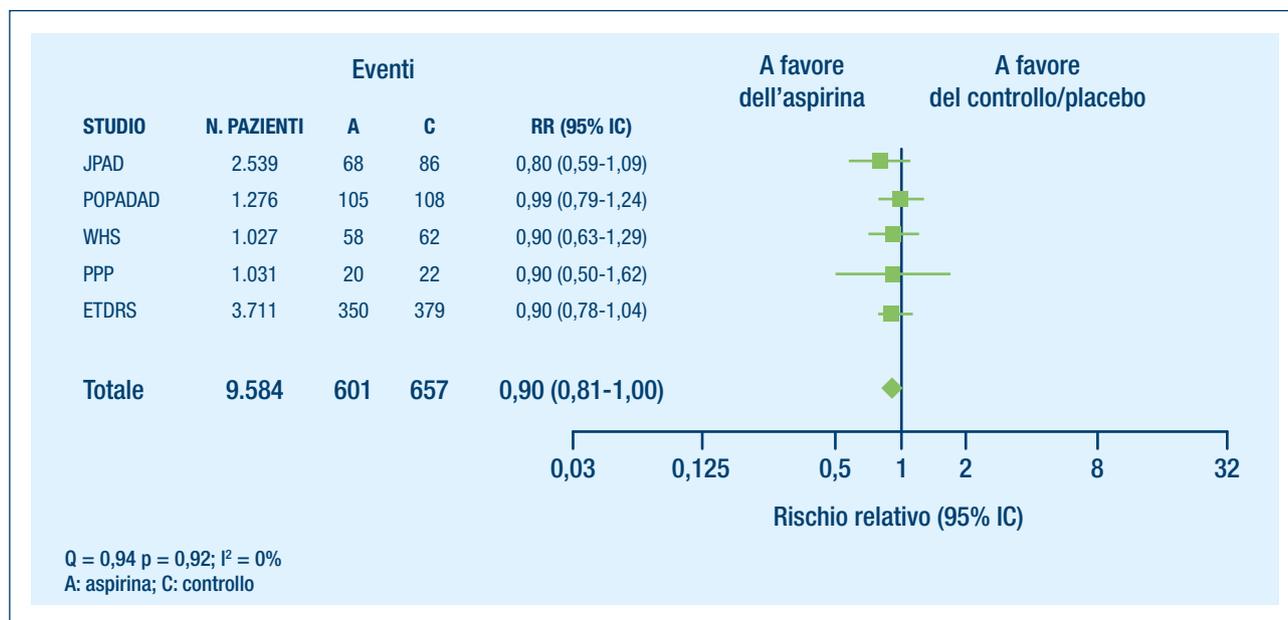


Figura 2. Efficacia dell'aspirina per la prevenzione primaria della mortalità totale.

**Figura 3.**

Efficacia dell'aspirina per la prevenzione primaria degli eventi CV maggiori.

Una recente metanalisi di *Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai*⁷ su più di 100.000 soggetti, di cui però solo l'8% era diabetico, conferma che, durante un follow-up medio di 6 anni, la terapia con aspirina, riduce gli eventi CV del 10% (OR 0,90; 95% IC 0,85-0,96, con un NNT di 120), grazie soprattutto alla riduzione dell'IMA non fatale (OR 0,80; 95% IC 0,67-0,96, con un NNT di 162). Non vi era invece una significativa riduzione delle morti CV (OR 0,99; 95% IC 0,85-1,15), mentre vi era un significativo aumento degli eventi emorragici (OR 1,31; 95% IC, 1,14-1,50).

L'utilità dell'uso del clopidogrel nella prevenzione primaria degli eventi aterotrombotici nei diabetici non è stata mai valutata in maniera appropriata. Il trial *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*⁸ (CHARISMA), ha confrontato il clopidogrel (75 mg/die) più basse dosi di aspirina (75-162 mg/die) con il placebo più basse dosi di aspirina in 15.603 pazienti ad alto rischio (di cui l'80,8% diabetici), sia in prevenzione primaria che secondaria, con un follow-up medio di 28 mesi. Nei pazienti con malattia CV clinicamente evidente (n = 12.153) o molteplici fattori di rischio CV (n = 3.284), il trattamento con clopidogrel associato ad aspirina non era significativamente più efficace rispetto al trattamento con la sola aspirina nel ridurre la frequenza di decesso CV, infarto del miocardio o stroke (rispettivamente 6,8% vs. 7,3%; p = 0,22). Sebbene un'analisi di sottogruppo in un gruppo a più alto rischio (n = 9.478), con precedente infarto del miocardio, stroke ischemico o PAD sintomatica, abbia evidenziato una riduzione del rischio relativo del 17% (p = 0,01) con doppia terapia antiplastrica, si è riscontrata evidenza opposta nei pazienti della coorte a più basso rischio inseriti nello studio sulla base della presenza di molteplici fattori di rischio CV, nei quali si osservava un aumento della mortalità. L'eccesso

di mortalità nel braccio in duplice terapia antiaggregante non può essere facilmente spiegato; una aumentata incidenza di emorragia intraplastra potrebbe giocare un ruolo patogenetico. Vi sono evidenze che suggeriscono che la placca aterosclerotica dei diabetici sia caratterizzata da una aumentata vascolarizzazione dei vasa vasorum. Questo potrebbe essere associato con un aumentato rischio di emorragia intraplastra con conseguente rottura o trombosi. Pertanto, sulla scorta dei risultati di detto studio, la terapia antiplastrica doppia con aspirina e clopidogrel non dovrebbe essere implementata a livello di prevenzione primaria nei soggetti diabetici.

La terapia antiplastrica per la prevenzione secondaria degli eventi aterotrombotici nei diabetici

I diabetici con un precedente di evento CV sono ad alto rischio di recidiva per cui, in assenza di controindicazioni assolute, dovrebbero essere trattati con terapia antiaggregante. La metanalisi dell'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC)⁹ comprendeva 287 trial di prevenzione secondaria che esaminavano 212.000 pazienti ad alto rischio, con malattia vascolare acuta o pregressa o altra condizione che aumentava il loro rischio di disturbo CV. I diabetici esaminati erano 4.500. L'aspirina, somministrata in dosaggi che andavano da 75 a 325 mg/die, era l'agente antiplastrico utilizzato più frequentemente. Nei principali gruppi ad alto rischio (infarto del miocardio acuto, anamnesi di infarto del miocardio, anamnesi di stroke o attacco ischemico transitorio acuto e qualsiasi altra anamnesi rilevante di malattia vascolare), la terapia antiplastrica riduceva l'incidenza di eventi vascolari dal 23,5 al 19,3% (p < 0,01), per cui si prevenivano 42 eventi

vascolari per ogni 1.000 diabetici trattati. È interessante notare che un basso dosaggio di aspirina (75-150 mg/die) aveva almeno la stessa efficacia di dosaggi giornalieri più alti, riducendo però gli eventi emorragici. Gli standard di cura SID-AMD (Fig. 4), infatti, raccomandano che la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-162 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento CV, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica. Raccomandano inoltre che la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio CV (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi CV, microalbuminuria), mentre non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni, data la carenza di trial randomizzati controllati che abbiano evidenziato un beneficio del trattamento superiore ai suoi effetti collaterali.

Lo studio *clopidogrel vs. Aspirin at Risk of Ischemic Events* (CA-

PRIE), eseguito su 19.185 pazienti con precedenti eventi aterotrombotici, ha dimostrato che il clopidogrel (75 mg) è leggermente più efficace dell'aspirina (325 mg) nel ridurre il rischio combinato di stroke, infarto del miocardio o mortalità CV. Nei 3.866 pazienti diabetici dello studio¹⁰, vi era una incidenza di eventi per anno del 17,7% nei pazienti che ricevevano aspirina, mentre coloro che ricevevano clopidogrel avevano una incidenza del 15,6%, valore significativamente minore (2,1%, $p = 0,042$). Per ogni 1.000 pazienti diabetici trattati, ciò ha portato alla prevenzione di 21 eventi vascolari, numero che saliva a 38 tra i pazienti diabetici trattati con insulina. È importante notare che la riduzione dell'endpoint primario composito con clopidogrel (11,8%) rispetto all'aspirina

(12,7%) non era statisticamente significativa nei pazienti non diabetici. Gli Standard Italiani raccomandano che nei soggetti intolleranti o resistenti all'aspirina può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel oppure, in seconda scelta, della ticlopidina.

Lo studio *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE)¹¹ ha esaminato gli esiti ottenuti da clopidogrel associato ad aspirina rispetto alla sola aspirina in pazienti ($n = 12.562$) con angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento ST (NSTEMI). I pazienti venivano randomizzati al trattamento con clopidogrel (con una dose di carico di 300 mg e una dose di mantenimento di 75 mg/die) o placebo in aggiunta alla terapia standard con aspirina (75-325 mg/die) per un periodo fino a un anno. L'endpoint composito di morte, infarto miocardico non fatale o stroke, si aveva nel 9,3% dei pazienti in duplice terapia e nell'11,4% dei pazienti in sola aspirina ($p < 0,001$). Sebbene l'aumentato grado di inibizione piastrinica associato alla terapia antiplastrinica abbia ridotto gli eventi ischemici, vi era una maggiore incidenza di emorragie importanti (3,7 vs. 2,7%; $p = 0,001$). Non vi erano tuttavia significative differenze nelle emorragie potenzialmente mortali (2,2 vs. 1,8%; $p = 0,13$). Nel sottogruppo dei 2.840 diabetici si poteva osservare una riduzione di circa il 17% riguardo all'esito primario quando venivano trattati con terapia combinata con aspirina e clopidogrel, rispetto alla sola aspirina (14,2 vs. 16,7%). Tuttavia, il valore di IC 0,70-1,02 mostra che, sebbene la terapia antiplastrinica con aspirina e clopidogrel abbia apportato effetti benefici nel sottogruppo dei pazienti diabetici (così come nella popolazione complessiva dello studio), questa era al limite della significatività statistica. Nello studio CURE così come nel CAPRIE, il sottogruppo dei diabetici mostrava una più elevata incidenza di eventi vascolari. Infatti, l'endpoint primario CV composito era più alto di quasi il doppio nei pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici (rispettivamente 14,2 vs. 7,9%). Quanto riscontrato evidenzia che regimi di trattamento antiplastrinico più specifici, che potrebbero prevedere farmaci più potenti o una combinazione con altri farmaci antiplastrinici, sono necessari per i pazienti diabetici. Gli standard italiani di cura raccomandano l'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel solo fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta.

FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Raccomandazioni

- La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-162 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria) (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con aspirina non è indicato (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti o resistenti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel oppure, in seconda scelta, della ticlopidina (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel è indicata fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni, data la carenza di trial randomizzati controllati che abbiano evidenziato un beneficio del trattamento superiore ai suoi effetti collaterali (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**).

Figura 4.
Standard di Cura AMD-SID.

La terapia antiplastrinica nei diabetici sottoposti ad angioplastica

L'angioplastica percutanea (PCI) con applicazione di stent medicato o meno, è noto incrementare l'aggregazione piastrinica. Pertanto la terapia antiaggregante gioca un ruolo cruciale nel prevenire le riocclusioni aterosclerotiche, probabilmente con la necessità di ricorrere a terapie più aggressive, specie nei diabetici che, come è noto, hanno un maggior rischio di riocclusione. Gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa hanno dimostrato evidenze cliniche di un maggiore beneficio nei diabetici sottoposti a PCI per una sindrome acuta coronarica. I dati provenienti da tre trials con abciximab¹² in soggetti diabetici, hanno dimostrato come questo antiaggregante possa essere associato ad una significativa riduzione della mortalità ad un anno (4,5% vs. 2,5%, $p = 0,031$). Lo studio *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics?* (ISARSWEET)¹³, ha studiato 701 pazienti con diabete che venivano pretrattati con 600 mg di clopidogrel 2 ore prima dell'angioplastica. I pazienti venivano quindi randomizzati a ricevere abciximab o placebo durante la PCI e successivamente entrambi i bracci ricevevano clopidogrel per altri sei mesi. Nell'intera coorte, così come nel sottogruppo dei diabetici, l'abciximab non era superiore al placebo nel ridurre ad un anno l'endpoint primario (morte e infarto del miocardio). Tuttavia, il trial *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2* (ISAR-REACT 2)¹⁴ ha chiaramente evidenziato che l'abciximab riduce senza pericoli il rischio di eventi indesiderati in pazienti con NSTEMI sottoposti a PCI dopo pretrattamento con 600 mg di clopidogrel, somministrato a pazienti con elevati livelli di troponina ma non a pazienti con variazioni dell'elettrocardiogramma. I benefici si osservavano in tutti i sottogruppi, compresi i pazienti

diabetici. Nel Trial OPTIMIZE-it¹⁵, un bolo ad alto dosaggio di tirofiban (25 µg/kg per 3 min) in pazienti diabetici sottoposti a PCI, insieme ad una doppia terapia antiaggregante, era associata ad una ulteriore significativa inibizione dell'aggregazione, che non si traduceva tuttavia in una minore incidenza di embolizzazione post PCI. Una meta analisi dei trial randomizzati¹⁶ che confrontavano gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa vs. placebo nelle sindromi coronariche acute non STEMI, dimostravano una riduzione della mortalità a 30 giorni dal 6,2% del placebo al 4,6% degli inibitori delle glicoproteine nei 6.458 diabetici arruolati nei trial PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON A, PARAGON B, PURSUIT e GUSTO IV. Tra i 1.279 diabetici che sono stati sottoposti a PCI, la mortalità a 30 giorni era dell'1,2% con gli inibitori e del 4% con il placebo (OR = 0,30; 95% IC 0,14-0,69, $p = 0,002$).

Nel complesso, in accordo con le attuali linee guida, questi risultati continuano a sostenere l'utilizzo degli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa nei pazienti con ACS, in particolare nei pazienti diabetici.

L'aumentata frequenza di emorragie rappresenta il grosso limite dei farmaci antagonisti del GP IIb/IIIa. Rispetto agli inibitori del GP IIb/IIIa, si è riscontrato che la bivalirudina (un inibitore diretto della

trombina) protegge in maniera analoga da eventi ischemici con minore frequenza di emorragia nei pazienti con ACS, risultando in una riduzione significativa di esiti clinici avversi. A corroborare quanto detto vi è una recente analisi di sottogruppo del trial *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY)¹⁷ eseguito sulla coorte diabetica ($n = 3.852$). In particolare, la monoterapia con bivalirudina rispetto all'inibitore del GP IIb/IIIa associato a eparina dava come risultato una simile frequenza di ischemia composita (rispettivamente 7,9 vs. 8,9%; $p = 0,39$) e minori emorragie (3,7 vs. 7,1%; $p < 0,001$), diminuendo così gli esiti clinici avversi (10,9 vs. 13,8%; $p = 0,02$).

Anche le tienopiridine hanno dimostrato di poter ridurre le complicanze periprocedurali. Nel sottogruppo di pazienti dello studio CURE che sono stati sottoposti a PCI (PCI-CURE Study)¹⁸, il pretrattamento con clopidogrel per sei giorni, seguita dalla terapia a lungo termine si associava con una più bassa incidenza di morti CV, infarto del miocardio o rivascolarizzazione ($p = 0,003$). I benefici si avevano anche nel sottogruppo dei diabetici che avevano una riduzione dal 16,5 al 12,9% delle morti CV o dell'infarto miocardico, anche se però tale beneficio non raggiungeva la significatività statistica. Ulteriori ricerche hanno valutato l'impatto clinico di una maggiore inibizione del recettore dell'ADP P2Y₁₂ come quella ottenuta con il prasugrel. In una sub analisi dello studio TRITON-TIMI 38¹⁹, effettuato su pazienti diabetici, il prasugrel si è mostrato superiore al clopidogrel nel ridurre le complicanze, senza peraltro incrementare il rischio di emorragie (12,2% vs. 17%; HR 0,70; 95% IC 0,58-0,85; $p < 0,001$). L'efficacia maggiore del prasugrel si osservava indipendentemente dal concomitante uso degli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa.

Nel trial PLATO²⁰, 4.662 pazienti con diabete e sindrome coronarica acuta, sono stati randomizzati a ricevere ticagrelor (carico con 180 mg seguito da 80 mg due volte al giorno) o clopidogrel (300 mg di carico seguita da 75 mg/die). I soggetti in terapia con ticagrelor avevano una riduzione, anche se non significativa, dell'endpoint primario composto da morte da cause CV, infarto del miocardio o stroke (HR 0,88, 95% IC 0,76-1,03), della mortalità per tutte le cause (HR 0,82, 95% IC 0,66-1,01), e della trombosi dello stent (HR 0,65, 95% IC 0,36-1,17) senza aumento delle emorragie maggiori (HR 0,95, 95% IC 0,81-1,12).

Resistenza alla terapia antiaggregante

Numerosi studi hanno messo in correlazione la resistenza alla terapia antiaggregante, specialmente aspirina e clopidogrel, con esiti clinici avversi a lungo termine, non solo in pazienti con malattia arteriosa coronarica ma anche in individui con stroke ischemico o malattia arteriosa periferica. In generale, il termine "resistenza ad un farmaco" significa incapacità da parte del farmaco di colpire il suo bersaglio per varie ragioni: ridotta biodisponibilità, inattivazione *in vivo* o per alterazioni del bersaglio. Se consideriamo valida questa definizione, la resistenza all'aspirina si riferisce a quelle condizioni in cui tale farmaco non è in grado di inibire l'attività della COX-1, e quindi la funzionalità piastrinica TxA₂-dipendente. Allo stesso modo, la resistenza al clopidogrel fa

riferimento alle sole condizioni in cui il clopidogrel non è in grado di inibire il recettore P2Y12 e, quindi, la funzione piastrinica da esso dipendente. Numerosi sono gli studi presenti in letteratura in cui sono state utilizzate tecniche diverse e diversi test diagnostici per valutare il grado di inibizione piastrinica da parte dei farmaci antiplastrinici e, in alcuni casi, per predire il rischio trombotico. Tuttavia, è importante sottolineare che il grado di inibizione del TxA2 e del P2Y12 è soggetta ad un'elevata variabilità tra i diversi soggetti e ai differenti test di laboratorio utilizzati, che spesso non sono sufficientemente specifici per determinare l'effetto dei farmaci anti-piastrinici sul loro bersaglio farmacologico. Per questo motivo, un'elevata attività piastrinica residua documentata con un test globale, che misuri la formazione di aggregati piastrinici *in vitro* in pazienti in terapia antiaggregante, non corrisponde necessariamente ad una condizione di resistenza ai farmaci antiaggreganti. È indispensabile individuare ed utilizzare test specifici che misurino l'effetto farmacologico delle molecole antiaggreganti, per chiarire se l'attività piastrinica residua o l'iperreattività piastrinica possano essere dovute ad un effetto insufficiente da parte del farmaco stesso o ad altre cause. Concludendo, la definizione di "resistenza ai farmaci antiplastrinici" dovrebbe essere limitata alle sole condizioni in cui il fallimento del farmaco nel colpire il suo bersaglio sia documentabile con un test di laboratorio specifico.

Resistenza all'aspirina

La prevalenza di resistenza all'aspirina, valutata in 11 studi in cui sono stati utilizzati test di attivazione/aggregazione piastrinica non specifici per monitorare l'effetto dell'aspirina stessa, varia dal 5,5 al 61%²¹. D'altra parte, la sua prevalenza valutata in studi che hanno utilizzato la determinazione dei livelli di trombassano B2 (TxB2) sierico, il metabolita stabile del TxA2, scende all'1-1,7%. I soggetti definiti "resistenti" erano molto spesso non complianti o assumevano una dose di aspirina insufficiente. Nel diabete vi sono dati limitati sulla prevalenza della resistenza all'aspirina. Vista la complessità della fisiopatologia del DMT2 e della frequente associazione con altri disordini (iperlipemia, ipertensione, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica, stato di ipercoagulabilità, ecc.), situazioni che possono up-regolare la via dell'attivazione piastrinica COX-1 indipendente, è abbastanza probabile che la resistenza all'aspirina nei diabetici possa essere abbastanza elevata. In una coorte di 488 pazienti dello studio HOPE, che presentavano resistenza all'aspirina, il 32,6% aveva il diabete²². In un gruppo di DMT2 trattati con 100 mg di aspirina/die, utilizzando una metodica molto specifica, la prevalenza della resistenza è stata stimata intorno al 21,5%²³. Comunque gli Autori non hanno trovato alcuna associazione tra la resistenza e gli eventi CV dopo un anno di follow-up, né tra resistenza e fattori confondenti, quali ipertensione, iperlipemia, obesità o fumo. Questo studio è in effetti di piccole dimensioni, per cui sono necessari ulteriori studi a lungo termine e con specifico disegno per valutare il reale significato clinico della resistenza all'aspirina.

Resistenza al clopidogrel

La maggior parte degli studi pubblicati ha definito la "resistenza al clopidogrel" utilizzando la risposta *in vitro* dell'aggregazio-

ne piastrinica indotta da ADP, essendo il recettore per l'ADP, il P2Y12, il bersaglio farmacologico del clopidogrel. Tuttavia, le piastrine esprimono un altro recettore per l'ADP, il P2Y1, il quale non è inibito dal clopidogrel ed è valutabile con l'aggregazione piastrinica indotta da ADP. Il test di aggregazione piastrinica non è dunque un test specifico per valutare la resistenza al clopidogrel. Potrebbe esserlo invece la determinazione dell'inibizione dell'adenil-ciclastasi indotta da ADP, mediata esclusivamente dal P2Y12, oppure la determinazione della fosforilazione della *Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein* (VASP). Analogamente all'aspirina, la prevalenza della resistenza al clopidogrel riportata in letteratura varia considerevolmente e dipende dalle differenze riguardo alle definizioni adottate, dai tipi di test effettuati, dai dosaggi di clopidogrel e dalle popolazioni dei pazienti. Ciò nondimeno, è un fatto conclamato che la risposta clinica al clopidogrel vari notevolmente da individuo a individuo. La non responsività al clopidogrel prevale maggiormente nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici ed è più alta nei pazienti insulino-trattati. Ciò può spiegare perché nei diabetici, particolarmente quelli nella fase più avanzata della propria malattia (ad es., diabete insulino-trattato), continuano a manifestarsi eventi aterotrombotici ricorrenti tra cui trombotosi da stent. Cause genetiche, cellulari e cliniche possono tutte contribuire a un'inadeguata responsività al clopidogrel:

1. *Differenze inter-individuali nel metabolismo epatico del pro farmaco a metabolita attivo.* È il meccanismo più importante che causa l'ampia variabilità nell'inibizione piastrinica da parte del clopidogrel. Infatti, è stato riportato che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel correla con l'attività del citocromo P-450, che determina la conversione del farmaco nel suo metabolita farmacologicamente attivo. Inoltre, è stato riportato che varianti del citocromo P-450 sono associate ad una ridotta risposta piastrinica al clopidogrel. Un recente studio condotto su 2.208 pazienti con infarto miocardico acuto in terapia con clopidogrel, ha dimostrato che i soggetti portatori di due alleli con perdita di funzione del CYP2C19 hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare gli eventi clinici (morte per tutte le cause, ictus non fatale e infarto miocardico acuto)²⁴. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra i polimorfismi del gene P2RY12, che codifica per il recettore P2Y12, bersaglio del clopidogrel, e l'aumento del rischio CV. Inoltre, uno studio condotto su 162 soggetti sani e 1.477 pazienti con sindrome coronarica acuta, tutti trattati con clopidogrel, ha dimostrato che i soggetti portatori di almeno un allele associato a ridotta funzionalità del CYP2C19 hanno una riduzione significativa del metabolita attivo plasmatico rispetto ai non portatori, ed un significativo calo nella riduzione dell'aggregazione piastrinica massima in risposta al clopidogrel²⁵.
2. *Interferenza con altri farmaci.* Molto discussa è l'interazione tra clopidogrel e gli inibitori di pompa protonica (IPP), frequentemente prescritti in concomitanza alla terapia antiplastrinica. È stato dimostrato che gli IPP possono inibire l'isoenzima 2C19 del citocromo P-450 e quindi alterare la farmacocinetica del clopidogrel. Se questa alterazione meta-

Tabella II. International Consensus on the Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding (Ann Intern Med 2010).

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO IN CORSO DI TRATTAMENTO ANTIAGGREGANTE	
<ul style="list-style-type: none"> • FATTORI GENERALI: <ul style="list-style-type: none"> – età – insufficienza renale – sesso femminile – basso peso – disordini emostatici – associazione dei anti-trombotici – comorbidità 	<ul style="list-style-type: none"> • EMORRAGIE INTRACRANICHE <ul style="list-style-type: none"> – precedente emorragie cerebrovascolari – pressione arteriosa fuori norma
<ul style="list-style-type: none"> • Procedure invasive 	<ul style="list-style-type: none"> • Emorragie digestive <ul style="list-style-type: none"> – storia recente di emorragia gastrointestinale o di ulcera – <i>Helicobacter</i> – associazione con FANS/steroidi

bolica possa avere un riscontro clinico sull'incidenza di eventi CV nei pazienti che assumono clopidogrel e IPP, è ancora incerto. Molti studi recentemente pubblicati hanno dimostrato che esiste una relazione tra l'associazione clopidogrel/IPP ed un aumento del rischio di eventi CV, mediati dall'inibizione del CYP2C19²⁶. Viceversa, lo studio citato sopra²⁴, condotto su 2.208 pazienti con infarto miocardico acuto in terapia con clopidogrel, non ha riportato alcun effetto da parte degli IPP sulla risposta clinica al clopidogrel.

3. **Ridotta biodisponibilità.** L'assorbimento intestinale del clopidogrel è regolato dalla glicoproteina P che potrebbe, in alcuni, presentare un'alterata funzionalità e ridurre così l'assorbimento intestinale di questo farmaco. È stata inoltre dimostrata una correlazione negativa tra BMI e risposta al clopidogrel.

Sviluppi futuri

Dagli studi passati in rassegna si evince che ancora oggi non esiste una terapia antiaggregante sicuramente efficace soprattutto nei diabetici. L'adozione di una multipla terapia antiplastrinica in aggiunta alle terapie in atto per la prevenzione secondaria di eventi ischemici può essere un modo per ottenere una maggiore inibizione piastrinica nei pazienti diabetici. Le opzioni per raggiungere tale obiettivo sono tuttavia limitate.

L'utilizzo di inibitori del GP IIb/IIIa è limitato alla fase acuta della terapia. Si potrebbe pensare ad una associazione tra più farmaci, come l'uso aggiuntivo del cilostazol.

Parecchi studi hanno dimostrato i benefici apportati da una terapia antiplastrinica tripla con aspirina, clopidogrel e cilostazol, particolarmente nei soggetti diabetici trattati con stent. Si può attribuire quanto riscontrato a un maggior livello di inibizione piastrinica ottenuto col trattamento aggiuntivo con cilostazol in pazienti diabetici, come evidenziato dallo studio OPTIMUS-2²⁷. Il maggiore svantaggio della terapia con cilostazol resta comunque l'alta prevalenza di effetti indesiderati (ad es. emicrania, palpitazioni e disturbi gastrointestinali), che inducono frequentemente a interrompere la somministrazione del farmaco. L'utilizzo di nuovi

agenti antiplastrinici in grado di inibire efficacemente e senza pericoli l'attivazione piastrinica e i processi di aggregazione sembra rappresentare la strategia più promettente, se si guarda a un futuro ipotetico in cui vi potranno essere terapie antiplastriniche personalizzate. Ciò potrebbe implicare l'utilizzo di farmaci aventi come target determinate disfunzioni in una particolare popolazione di pazienti, come i diabetici.

Uno di questi farmaci, la picotamide, è stato proposto come trattamento alternativo all'aspirina. Essa inibisce sia la sintesi che i recettori del trombossano A₂, per cui è in grado di bloccare l'effetto del tromboxano A₂ che è generato dai meccanismi di fuga del COX-1 il che, nei pazienti diabetici, può condurre ad un'efficacia inadeguata dell'aspirina.

Nello studio *Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics* (DAVID)²⁸, un totale di 1209 adulti di età tra i 40 ed i 75 anni di età con DM2 e arteriopatia periferica sono stati randomizzati per ricevere picotamide o aspirina per un periodo di 24 mesi. L'incidenza cumulativa della mortalità complessiva a 2 anni era significativamente più bassa tra i pazienti trattati con picotamide (3,0%) rispetto a quelli che assumevano aspirina (5,5%), con una risk ratio relativa per picotamide vs. aspirina di 0,55 (95% IC 0,31-0,98).

Altri inibitori del tromboxano (ramatroban e ridogrel), così come parecchi antagonisti del recettore P2Y12 (cangrelor ed elinogrel) sono attualmente sotto osservazione clinica e potrebbero rappresentare future alternative terapeutiche. Il cangrelor (con studi in fase II) è per uso endovenoso e l'elinogrel (con studi in fase III) può essere somministrato in entrambi i modi. Tutti questi agenti hanno potenza aumentata e sono associati a una minore variabilità di risposta rispetto al clopidogrel.

In ultimo, agenti antiplastrinici che inibiscono target diversi dalla COX-1 e dal P2Y12 sono attualmente a livello avanzato di studio. Essi sono intesi a superare i vari stimoli che portano a un'aumentata reattività piastrinica, che caratterizza i pazienti diabetici. La trombina rappresenta il più potente stimolo piastrinico, e la generazione di trombina è pronunciata nei pazienti diabetici. Antagonisti del recettore per la trombina bloccano il sottotipo del recettore attivato dalle proteasi (PAR)-1 sono attualmente in fase

di studio e potrebbero presto costituire un'arma efficace per la prevenzione CV nei soggetti diabetici.

Bibliografia

- 1 Schafer A, Bauersachs J. *Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis*. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:52-60.
- 2 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *Final report on the aspirin, component of the ongoing Physicians' Health Study*. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- 3 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. *Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project trial*. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- 4 *Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators*. *JAMA* 1992;268:1292-300.
- 5 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. *Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- 6 Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. *The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease*. *BMJ* 2008;337:a1840.
- 7 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. *Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Intern Med* 2012;172:209-16.
- 8 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 9 *Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients*. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 10 Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. *Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus*. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.
- 11 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 12 Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, et al. *Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-8.
- 13 Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. *Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel*. *Circulation* 2004;110:3627-35.
- 14 Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. *Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial*. *JAMA* 2006;295:1531-8.
- 15 Talarico GP, Brancati M, Burzotta F, et al. *Glycoprotein IIB/IIIA inhibitor to reduce postpercutaneous coronary intervention myonecrosis and improve coronary flow in diabetics: the 'OPTIMIZE-IT' pilot randomized study*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:245-51.
- 16 Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes*. *Circulation* 2001;104:2767-71.
- 17 Feit F, Manoukian SV, Ebrahimi R, et al. *Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes: a report from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Traige Strategy) trial*. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1645-52.
- 18 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*. *Lancet* 2001;358:527-33.
- 19 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. *Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*. *Circulation* 2008;118:1626-36.
- 20 James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes and poor glycaemic control: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial*. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
- 21 Campbell CL, Steinhilb SR. *Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance?* *J Thromb Haemost* 2005;3:665-9.
- 22 Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. *Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events*. *Circulation* 2002;105:1650-5.
- 23 Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, et al. *Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes*. *Acta Diabetol* 2005;42:99-103.
- 24 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. *Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events*. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
- 25 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. *Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel*. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
- 26 Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome*. *JAMA* 2009;301:937-44.
- 27 Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, et al. *A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery diseases on dual platelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study*. *Eur Heart J* 2008;29:2202-11.
- 28 Neri Sermeri GG, Coccheri S, Marubini E, et al. *Picotamide, a combined inhibitor of Thromboxane A₂ synthase and receptor, reduce 2-years mortality in diabetics with peripheral arterial diseases: the DAVID study*. *Eur Heart J* 2004;25:1845-52.

Sezione di autovalutazione

1. Le tienopiridine agiscono:

- a. inibendo la ciclo ossigenasi -1
- b. bloccando il recettore ADP P2Y12
- c. bloccando il recettore per il fibrinogeno
- d. bloccando il sottotipo del recettore attivato dalle proteasi PAR-1

2. Nello studio JPAD, nei pazienti trattati con aspirina, l'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali erano:

- a. entrambi significativamente ridotti
- b. ridotti i fatali e non ridotti significativamente i non fatali
- c. ridotti i non fatali e non significativamente ridotti i fatali
- d. nessuno dei due significativamente ridotto

3. Nello studio CURE, l'aumentato grado di inibizione piastrinica provocava:

- a. maggiore incidenza di emorragie sia importanti sia potenzialmente mortali
- b. maggiore incidenza solo di emorragie potenzialmente mortali
- c. maggiore incidenza solo di emorragie importanti
- d. nessuna maggiore incidenza di emorragie

4. Causa di resistenza al clopidogrel può essere:

- a. differenza interindividuale nel metabolismo epatico
- b. interferenza con altri farmaci
- c. ridotta biodisponibilità
- d. tutte le precedenti

Ottimizzazione della terapia insulinica: l'automonitoraggio come arma strategica

**Giuseppina T. Russo
Elisabetta L. Romeo
Gaudenzio Stagno***

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC di Medicina delle Malattie Metaboliche, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina; * ASP 5 di Reggio Calabria, Diabetologia, Ospedale di Palmi

PAROLE CHIAVE

Terapia insulinica • Automonitoraggio

CORRISPONDENZA

GIUSEPPINA T. RUSSO
girusso@unime.it

Riassunto

La "precoce" ottimizzazione del compenso glicemico, sia nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1) sia nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2)", ha degli indubbi vantaggi in termini di riduzione delle complicanze sia macro- che, soprattutto, microangiopatiche. Il dilagante aumento della prevalenza del diabete e le più ampie indicazioni alla terapia insulinica, anche nel DMT2, faranno ulteriormente aumentare il numero di soggetti diabetici insulino-trattati. Per questi pazienti, numerosi trial clinici hanno dimostrato come l'automonitoraggio glicemico (*self-monitoring blood glucose*, SMBG) sia uno strumento fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi glicemici e la riduzione del rischio di ipoglicemia. La terapia insulinica è infatti una terapia "dinamica" che è chiamata a riprodurre la secrezione insulinica fisiologica, adattandosi al contempo alle esigenze ed allo stile di vita del paziente. Nei pazienti adulti con diabete di tipo 1 ed aumentato rischio di ipoglicemia il monitoraggio continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM) potrebbe rappresentare un'arma in più, specie se in associazione all'utilizzo dei microinfusori.

Introduzione

La cura del diabete è un processo complesso e dinamico che presuppone il ricorso a diversi tipi di intervento con l'obiettivo comune di ottimizzare il compenso glicemico, ridurre il rischio di ipoglicemia, adattandosi il più possibile alle esigenze del singolo paziente.

Sin dai primi anni '80, epoca della sua introduzione, l'automonitoraggio della glicemia (*self-monitoring blood glucose*, SMBG), cioè la misurazione della glicemia capillare da parte degli stessi pazienti mediante i glucometri, è parte integrante di questo processo. Gli Standard Italiani per la cura del diabete¹ definiscono infatti lo SMBG come un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise *indicazioni e modalità* e con la *scelta degli strumenti* ritenuti più idonei, con una prescrizione che diviene "assimilabile" a quella farmacologica, avendo come scopo ultimo quello di favorire il raggiungimento del controllo metabolico ottimale e ridurre al contempo il rischio di ipoglicemia nei pazienti con diabete.

Grazie allo sviluppo di tecnologie sempre più innovative che hanno consentito di apportare numerosi progressi, sia nella componente analitica che informatica, i glucometri sono oggi molto più maneggevoli e precisi, richiedono volumi sempre minori di sangue e riescono a fornire i risultati dei test in pochi secondi. L'estrema praticità e facilità d'uso, insieme all'erogazione gratuita dei presidi per il monitoraggio glicemico, ha quindi consentito un'ampia diffusione di questo importante strumento di cura, anche se con importanti differenze territoriali. Esistono infatti ancora ampie difformità nelle legislazioni che regolano la prescrivibilità regionale dei presidi, il che contribuisce a determinare una diffusione incompleta dello SMBG, che in Italia sembra essere fino al 30% inferiore rispetto agli altri paesi Europei^{1,2}.

La mancanza di *compliance* all'autocontrollo è comunque un fenomeno ubiquitario. Negli Stati Uniti, ad esempio, è stata esaminata la frequenza nell'uso dello SMBG in circa 800 pazienti DMT2, in trattamento sia con (65% del campione) che senza insulina (35%). In entrambi i gruppi, l'automonitoraggio veniva eseguito meno frequentemente di quanto raccomandato dalle linee guida, con ampie variazioni in ciascun gruppo. Inoltre, il 42% dei pazienti in tratta-

Tabella I. Raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo in relazione alla terapia effettuata.

TIPO DI TERAPIA		PERIODICITÀ DELL'AUTOCONTROLLO
Classe 1	Terapia insulinica intensiva	a) di regola 4 controlli/die in condizioni routinarie b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 2	Terapia insulinica convenzionale o mista	a) numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 20% in routine b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 3	Terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi	a) numero di controlli pari a un profilo settimanale su 4 punti in routine b) fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) c) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 4	Terapia dietetica e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti	L'efficacia dell'autocontrollo della glicemia in questa classe di pazienti non è a tutt'oggi dimostrata Fa eccezione a quanto sopra il diabete gestazionale in cui è indicato l'autocontrollo domiciliare della glicemia per decidere quando iniziare la terapia insulinica; la frequenza dei controlli deve essere decisa dal diabetologo in relazione alle singole situazioni cliniche

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, AMD-SID. Edizioni Infomedica; Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. 2003. <http://www.aemmedi.it/lineeguida-e-raccomandazioni/pdf/2003>

mento insulinico e il 50% di quelli in terapia orale non riportava i risultati dello SMBG alle visite mediche e più del 50% in entrambi in gruppi non eseguiva alcuna "azione correttiva" per valori di SMBG fuori *range*³.

In Italia, la frequenza dello SMBG è stata investigata dallo studio QUED, che ha coinvolto oltre 2.800 pazienti con DMT2. Di questi, il 17% praticava l'autocontrollo più di una volta al giorno, il 31% più di una volta a settimana, il 14% meno di una volta a settimana e ben il 38% mai⁴. Le discrepanze sull'uso dello SMBG, sia in termini di distribuzione territoriale che di *compliance* da parte dei pazienti, sono ulteriormente aggravate dal fatto che questa pratica rappresenta una voce importante della spesa sanitaria relativa ai pazienti diabetici⁵ ed il suo utilizzo "ottimale" in termini di rapporto costo-efficacia non è stato del tutto stabilito. A tale riguardo, la necessità di avere un *Health Technology Assessment* sullo SMBG ha posto le basi per una rigorosa rivalutazione della sua reale efficacia nelle diverse tipologie di pazienti diabetici⁶.

Gli Standard Italiani SID-AMD¹ identificano quattro classi di pazienti sulla base del tipo e dell'intensità di cura del diabete, sulle quali modulare l'autocontrollo (Tab. I). Le prime due classi riguardano i pazienti con DMT1 o DMT2 insulino-trattati, per i quali l'autocontrollo deve essere considerato indispensabile strumento per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici e ridurre il rischio di ipoglicemia. Secondo l'attuale versione degli Standard Italiani per la Cura del diabete¹, nei pazienti in terapia dietetica e/o solo con farmaci insulino-sensibilizzanti, l'efficacia dell'autocontrollo della glicemia non è a tutt'oggi dimostrata, sebbene le nuove evidenze in questa categoria di pazienti sembrano incoraggianti. Nel diabete gestazionale, invece, l'autocontrollo è indica-

to e la frequenza dei controlli va valutata in base alle specifiche situazioni cliniche.

L'autocontrollo come arma per ottimizzare il compenso nel DMT1

L'ottimizzazione del compenso glicemico è fondamentale nel DMT1, dal momento che l'iperglicemia cronica è il principale fattore causale nella patogenesi della microangiopatia, ed ampi studi prospettici randomizzati hanno infatti dimostrato come lo stretto compenso glicemico sia in grado di ridurre l'incidenza e la progressione della nefropatia, della retinopatia e della neuropatia diabetica⁷, e come tali benefici siano evidenti anche a distanza di molti anni dalla gestione intensiva della glicemia⁸. Nel DMT1, la terapia insulinica viene infatti somministrata con uno schema "basal-bolus" che prevede l'uso di insuline rapide, in genere analoghi, ai pasti ed 1-2 iniezioni di analoghi lenti¹; la terapia con microinfusore (CSII) è un'opzione alternativa da tenere in considerazione in particolari casi selezionati secondo le linee guida, e soprattutto nei soggetti con maggior rischio di ipoglicemie: Lo scopo principale della terapia nel DMT1 è infatti quello di ricreare un profilo insulinico quanto più vicino possibile alla secrezione fisiologica, per tale motivo si tratta di una cura "dinamica" che necessita di continui aggiustamenti per garantire uno stretto compenso glicemico riducendo al contempo il rischio di ipoglicemia, migliorando così la qualità di vita del paziente. Si comprende allora come lo SMBG sia un elemento indispensabile del controllo glicemico nel DMT1, come già dimostrato dal *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)⁷ in cui la gestione intensiva

prevedeva di aggiustare la terapia insulinica in accordo ai valori di un SMBG, con almeno 4 misurazioni/die. L'autogestione della terapia insulinica per mezzo dello SMBG è quindi una condizione essenziale nel DMT1, permettendo di titolare di volta in volta la dose di insulina in base alle abitudini di vita ed alle situazioni intercorrenti, senza essere costretti ad adeguare la propria vita agli orari ed alle dosi di insulina previste. Lo studio DAFNE⁹ ha infatti dimostrato come l'educazione all'autogestione della terapia insulinica fosse efficace in termini di riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) migliorando al contempo la qualità di vita, il benessere psicologico e la soddisfazione per il trattamento, dal momento che era in grado di garantire una maggiore libertà al paziente, modulando la terapia insulinica sullo stile di vita e non viceversa.

D'altra parte, l'efficacia dello SMBG in termini di riduzione della HbA_{1c} nel DMT1 è ben consolidata. Nel Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, ad esempio, su un campione di oltre 24.000 pazienti con DMT1 E DMT2, è stato dimostrato che nei pazienti con DMT1, monitorare la glicemia capillare 3 o più volte al giorno si associava ad una riduzione di un punto percentuale dei valori di HbA_{1c} nell'arco di un anno circa, mentre risultati meno brillanti sono stati riportati nei soggetti DMT2, in differenti regimi terapeutici¹⁰.

L'autocontrollo come arma per ottimizzare il compenso nel DMT2 insulino-trattato

Lo studio UKPDS ha chiaramente dimostrato l'utilità dello stretto compenso glicemico anche nei pazienti con DMT2¹¹, ed i vantaggi della precoce aggiunta della terapia insulinica anche in associazione con gli ipoglicemizzanti orali¹². Tuttavia, nonostante i potenziali benefici dell'insulinizzazione precoce nel preservare la funzione beta-cellulare¹³, in questi pazienti la terapia insulinica è spesso posticipata per le numerose "barriere", comprese la paura dell'ipoglicemia, l'aumento di peso, le difficoltà di titolazione e non ultimo la necessità di un monitoraggio domiciliare della glicemia più frequente.

Molte di queste barriere sono ascrivibili alla percepita complessità del regime insulinico¹⁴, per cui sono stati proposti diversi schemi semplificati per iniziare la terapia insulinica nel DMT2, quali l'utilizzo dell'insulina basale in associazione agli ipoglicemizzanti orali, il regime "basal plus", con aggiunta di un analogo rapido al pasto principale e l'utilizzo di diverse formulazioni di insuline premiscelate¹.

In ogni caso, l'aumentata prevalenza del diabete e le più ampie indicazioni alla terapia insulinica anche nel DMT2 porteranno ad un sempre maggior numero di pazienti insulino-trattati, per i quali è indicato un adeguato autocontrollo della glicemia.

Il valore dello SMBG nel DMT2 è stato oggetto di numerosi studi, soprattutto nei pazienti non insulino-trattati¹⁵⁻¹⁸. Mentre nei pazienti DMT2 non insulino-trattati la sua "efficacia" in termini di compenso glicemico è ancora in parte controversa, i dati nei pazienti insulino-trattati sono, in generale, concordi con quelli riportati nei pazienti DMT1. In uno studio Americano su 5.862 vetera-

ni seguiti per circa 2 anni, è stata valutata l'utilità dello SMBG per classi di trattamento. In questo studio, la frequenza dello SMBG non si associava a variazioni nei livelli di HbA_{1c} nella popolazione esaminata in toto; tuttavia, quando veniva esaminato il gruppo insulino-trattato, controlli più frequenti si associavano a migliori valori di HbA_{1c}, con un effetto che andava da -0.22 a -0.94% per ogni consumo di 10 striscette reattive /settimana¹⁹.

Lo stesso gruppo di ricerca, qualche anno prima, ha dimostrato, in pazienti con DMT2 in terapia insulinica stabile, come uno schema di SMBG "più intensivo", con controlli prima dei pasti e prima di coricarsi, era associato ad un compenso glicemico migliore, a prescindere da altre variabili quali età, sesso, livello di attività fisica, consumo di carboidrati, ed intensità del trattamento al basale. Tuttavia, lo SMBG beneficiava solo i soggetti che mostravano una *compliance* all'automonitoraggio maggiore del 75% o che presentavano valori di HbA_{1c} all'ingresso nello studio maggiori di 8%²⁰.

Tuttavia, in un regime complesso qual è la terapia del diabete, soprattutto se insulino-trattato, è difficile identificare quale componente del regime di cura – SMBG, titolazione dell'insulina, modifiche dello stile di vita – sia responsabile dell'effetto osservato sul compenso glicemico. Nello studio TNT, ad esempio, l'aggiunta di un analogo lento dell'insulina (insulina glargine o NPH) agli ipoglicemizzanti, in un regime "bed-time", determinava un miglior compenso glicemico e la riduzione degli episodi ipoglicemici. Tuttavia, l'efficacia di questo approccio terapeutico è stata in parte attribuita dagli stessi Autori al semplice algoritmo di titolazione proposto, che era basato su uno schema di autocontrollo ben definito²². Anche altre componenti potrebbero in tal senso giocare un ruolo: Fisher et al., infatti, hanno dimostrato come un SMBG strutturato si associ ad un aumento dell'autostima e della motivazione associata alla gestione del diabete, con miglioramenti sia nel compenso glicemico che nelle relazioni dei pazienti²³. Al contrario, lo studio ELEONOR non ha dimostrato alcuna differenza tra "telecare" (trasmissione via web dei dati del glucometro) ed lo SMBG convenzionale sugli *outcome* glicemici in pazienti già in terapia insulinica basale con glargine cui veniva aggiunta l'insulina glulisina al pasto principale e "titolata" sulla scorta dello SMBG²⁴. I risultati dello studio QUED, conciliano questi risultati apparentemente discordanti. Infatti, in questo studio condotto su un'ampia popolazione di pazienti DMT2, una maggior frequenza dell'autocontrollo si associava ad un miglior compenso metabolico solo in quei pazienti che erano in grado di modificare la terapia insulinica sulla scorta dei valori dello SMBG, mentre nei pazienti insulino-trattati, in generale, non vi era alcuna associazione significativa tra frequenza dello SMBG e valori di HbA_{1c} ($p = 0,24$)⁴.

Questi dati supportano le indicazioni delle raccomandazioni SID-AMD sull'automonitoraggio¹, che sottolineano l'importanza di inserire lo SMBG in un programma di educazione terapeutica strutturata, fornita da personale specializzato.

Infatti, una revisione recente della letteratura sulla validità dello SMBG nel DMT2 non insulino-trattato o in insulinizzazione basale in associazione agli ipoglicemizzanti orali, sulla scorta di 30 studi randomizzati e controllati (RCTs), non mostrava vantaggi in ter-

mini di controllo glicemico, ipoglicemia e qualità della vita (*quality of life*, QoL) e QALY (*cost per quality-adjusted life-year*) nei pazienti che non erano in grado di aggiustare la terapia in risposta ai valori osservati²⁵.

Monitoraggio glicemico continuo verso automonitoraggio domiciliare convenzionale

Nonostante la sua provata efficacia nei pazienti DMT1 e DMT2 insulino-trattati, lo SMBG presenta ancora delle importanti limitazioni, quali l'invasività del metodo, i costi, la dipendenza dalla motivazione e dalle attitudini del paziente, che incidono sul suo reale utilizzo. Inoltre, anche gli schemi più intensivi di monitoraggio glicemico possono rivelarsi insufficienti nella gestione di alcuni pazienti, dal momento che non riescono a rilevare in "tempo reale" le frequenti iperglicemie post-prandiali, le ipoglicemie asintomatiche e le oscillazioni notturne dei valori della glicemia. Per "supplementare" lo SMBG, sono state quindi sviluppate nuove tecniche quali il monitoraggio glicemico continuo (*continuous glucose monitoring*, CGM), un sistema che permette la misurazione in tempo reale della glicemia nelle 24 ore. Il CGM prevede l'uso di un sensore glicemico che viene inserito nel sottocute e misura con sistema elettrochimico i livelli di glucosio interstiziale a intervalli di pochi secondi, permettendo così di identificare oscillazioni glicemiche che non possono essere evidenziate con lo SMBG convenzionale.

Il primo tipo di CGM, entrato in commercio circa 10 anni fa, prevedeva un'analisi retrospettiva a breve termine che serviva principalmente al personale medico per una migliore valutazione della variabilità glicemica dei propri pazienti. L'evoluzione di questa innovazione tecnologica è progredita negli ultimi anni fino alla realizzazione di sistemi di rivelazione della glicemia "real-time" che danno informazioni continue e per periodi di tempo prolungati. Diversi RCTs hanno paragonato i sistemi retrospettivi di CGM con il tradizionale SMBG, non mostrando differenze significative sul grado di compenso glicemico nei pazienti con DMT1²⁶. Tuttavia, secondo i risultati di una recente meta-analisi²⁷ i sistemi di monitoraggio continuo "real-time" di nuova generazione si associano nei pazienti con DMT1, ad una riduzione significativa dei valori di HbA_{1c}, così come della variabilità glicemica, sia nei pazienti con scarso compenso glicemico che in quelli ben controllati, senza aumentare la frequenza di episodi maggiori di ipoglicemia. Una riduzione della durata degli episodi sia di ipo- che di iperglicemia con l'uso del CGM è stata invece osservata da altri Autori²⁸. I benefici nell'utilizzo del CGM sembrano tuttavia più evidenti quando questo si associa alla terapia con CSII rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, che era utilizzata in meno del 20% dei pazienti inclusi negli studi analizzati e dipendono dalla motivazione e dall'età del paziente²⁷. Il *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study*²⁹ ha infatti dimostrato come, nei pazienti con DMT1, l'uso del CGM determinasse una riduzione dei valori di HbA_{1c} rispetto allo SMBG tra 0,1 e 0,6%, ma tale effetto non fosse presente nei pazienti di età inferiore ai 25 anni. Anche la motivazione e la frequenza di utilizzo del sen-

sore sembrano elementi importanti nel determinare l'efficacia del CGM. In una recente metanalisi, infatti, i dati su 892 pazienti con DMT1 indicano che un paziente che utilizza il CGM può ottenere una riduzione dei valori di HbA_{1c} fino allo 0,90% rispetto al SBGM, ma questo effetto dipende dai valori di HbA_{1c} al basale e dalla frequenza dell'uso del sensore³⁰.

Sulla scorta di queste evidenze appare chiaro, quindi, che l'utilizzo del CGM non è ancora una pratica comune sia per la mancata rimborsabilità sia perché i dati di efficacia sono limitati ad una specifica categoria di pazienti, cioè soggetti adulti con DMT1 con scarso compenso glicemico al basale e in grado di utilizzare in maniera continuativa questo dispositivo³⁰. Tutto questo è stato recepito dagli Standard Italiani per la cura del diabete¹ che ne raccomandano l'uso soprattutto per ridurre il rischio di ipoglicemia nei soggetti maggiormente a rischio o con sindrome da ipoglicemia inavvertita.

Conclusioni

Nonostante l'importanza di ottimizzare rapidamente il compenso glicemico nei pazienti DMT1 o DMT2 sia ben riconosciuta, molti non riescono a raggiungere gli obiettivi glicemici, anche se insulino-trattati. La cura del diabete è infatti un processo complesso che presuppone diversi tipi di intervento, che vanno dalla terapia nutrizionale, a quella farmacologica, allo SMBG, all'educazione del paziente, ed il raggiungimento dei target glicemici dipende dal concerto di tutti questi elementi. L'uso corretto ed intensivo dello SMBG si è dimostrata un'arma efficace per raggiungere gli obiettivi glicemici, riducendo al contempo il rischio di ipoglicemia; tuttavia, questo strumento è ancora sottoutilizzato anche nei pazienti che praticano la terapia insulinica. Infatti, nonostante i nuovi glucometri siano molto più maneggevoli e precisi, la *compliance* ad una pratica ancora troppo "invasiva" resta limitata, se non corroborata da un intervento sulle motivazioni del paziente. Anche nei pazienti insulino-trattati appare infatti ormai chiaro che l'efficacia dello SMBG dipende dalla capacità di "agire" in risposta ai risultati osservati e quindi dipende dal tipo di educazione terapeutica che il paziente riceve.

Bibliografia

- 1 Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD-SID. Edizioni Infomedica.
- 2 Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia*. 2003. <http://www.aemmedi.it/lineeguida-e-raccomandazioni/pdf/2003>
- 3 Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al. *A survey of blood glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: are recommendations from health care professionals being followed?* *Curr Med Res Opin* 2011;27(Suppl 3):31-7.
- 4 Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al.; QuED Study Group. *The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies*. *Diabetes Care* 2001;24:1870-7.
- 5 Franciosi M, Lucisano G, Amoretti R, et al. *Costs of treatment and*

- complications of adult type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 Jun 29 [Epub ahead of print].
- 6 Golden SH, Brown T, Yeh HC, et al. *Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF.AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
 - 7 Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. *The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
 - 8 Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study*. *JAMA* 2003;290:2159-67.
 - 9 DAFNE Study Group. *Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial*. *BMJ* 2002;325:746.
 - 10 Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. *Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry*. *Am J Med* 2001;111:1-9.
 - 11 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.
 - 12 Wright A, Burden AC, Paisey RB, et al.; U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
 - 13 Ryan EA, Imes S, Wallace C. *Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004 27:1028-32.
 - 14 Rodney A, Hayward, MD; Willard G. et al. *Starting Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: Effectiveness, Complications, and Resource Utilization*. *JAMA* 1997;278:1663-9.
 - 15 Faas A, Schellevis FG, van Eijk JT. *The efficiency of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review*. *Diabetes care* 1997;20:1482-6.
 - 16 Scavini M, Bosi E, Ceriello A, et al. *Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention*. *Acta Diabetol* 2011 Dec 22 [Epub ahead of print].
 - 17 William H. Polonsky, Lawrence Fisher, et al. *Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program (SteP) study*. *Diabetes Care* 2011;34:262-7.
 - 18 Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al.; ROSES Study Group. *ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial*. *Diabet Med* 2011;28:789-96.
 - 19 Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al.; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES)*. *Diabetes Care* 2003;26:1759-63.
 - 20 Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, et al. *Blood glucose monitoring is associated with better glycemic control in type 2 diabetes: a database study*. *J Gen Intern Med* 2009;24:48-52.
 - 21 Sarwat S, Ilag LL, Carey MA, et al. *The relationship between self-monitored blood glucose values and glycated haemoglobin in insulin-treated patients with Type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2010;27:589-92.
 - 22 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.
 - 23 Fisher L, Polonsky WH, Parkin CG, et al. *The impact of structured blood glucose testing on attitudes toward self-management among poorly controlled, insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:149-55.
 - 24 Del Prato S, Nicolucci A, Lovagnini-Scher AC, et al.; ELEONOR Study Group. *Telecare Provides comparable efficacy to conventional self-monitored blood glucose in patients with type 2 diabetes titrating one injection of insulin glulisine-the ELEONOR study*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:175-82.
 - 25 Clar C, Barnard K, Cummins E, et al.; Aberdeen Health Technology Assessment Group. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review*. *Health Technol Assess* 2010;14:1-140.
 - 26 Chetty VT, Almulla A, Odueyungbo A, et al. *The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA_{1c}) levels in type 1 diabetic patients: a systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:79-87.
 - 27 Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. *Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Eur J Endocrinol* 2012;166:567-74.
 - 28 Floyd B, Chandra P, Hall S, et al. *Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus*. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1094-102.
 - 29 The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
 - 30 Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. *Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data*. *BMJ* 2011;343:d3805.

Sezione di autovalutazione

1. Quando è indicato l'autocontrollo nel DMT1?

- a. prima dei pasti
- b. 2 ore dopo i pasti
- c. prima di somministrare l'insulina
- d. nessuna delle precedenti

2. Nei pazienti con DMT2, l'autocontrollo glicemico è efficace nel ridurre i valori di HbA_{1c}

- a. sempre
- b. mai, i dati riguardano solo i pazienti con DMT1
- c. è efficace solo nei pazienti con DMT2 insulino-trattati
- d. è efficace se inserito in un programma di educazione terapeutica

3. Quanti controlli domiciliari della glicemia sono indicati nei pazienti con DMT2 in insulinizzazione basale?

- a. tanti quanti sono raccomandati nel DMT1
- b. numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 20% in routine
- c. numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 50% in routine
- d. numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 30% in routine

4. Quali pazienti beneficiano di più del monitoraggio continuo della glicemia?

- a. tutti i pazienti con DMT1
- b. tutti i pazienti con DMT2 insulino-trattato
- c. i pazienti più giovani
- d. i pazienti più a rischio di ipoglicemia

Modello Sinergia: realizzazione di un Percorso-Diagnostico- Terapeutico-Assistenziale in diabetologia

Nicoletta Musacchio*
Ilaria Ciullo*
Annalisa Giancaterini*
Augusto Lovagnini Scher*
Rosana Gaiofatto*
Silvia Maino*
Laura Pessina*
Antonio Nicolucci**
Maria Chiara Rossi**
Antonella Pellegrini**
Carlo Montaperto***

* UO Diabetologia Territoriale, Presidio Poliambulatorio A.O., I.C.P. Milano; ** Direttore Sanitario, Presidio Poliambulatorio A.O., I.C.P. Milano; *** Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Chieti

PAROLE CHIAVE

- Diabete mellito tipo 2 •
- Modello di *chronic care* •
- Legittimazione-empowerment •
- Percorsi infermieristici •
- Educazione terapeutica

CORRISPONDENZA

ILARIA CIULLO
 ilaria.ciullo@icp.mi.it

Riassunto

Nell'Unità Operativa di diabetologia territoriale di Cusano Milanino è attivo già da qualche anno un modello di assistenza al diabetico, "progetto Sinergia", che coinvolge diabetologi, infermieri dedicati e dietista in un processo di legittimazione e cura del paziente affetto da diabete mellito tipo 2. Il paziente impara a conoscere i propri obiettivi terapeutici, diventa autonomo nel riconoscere le emergenze e nella loro risoluzione. La valutazione dei dati relativi ai pazienti selezionati, inclusi nel progetto Sinergia, ha evidenziato un netto miglioramento del compenso glicemico e del profilo lipidico. Dato di estrema rilevanza la riduzione delle visite dirette del paziente con lo specialista.

Il modello Sinergia è risultato efficace nel migliorare il controllo glico-metabolico così come i fattori di rischio cardiovascolare; ha reso possibile al diabetologo dedicare più tempo ai casi più complessi e gravi.

Introduzione

Negli ultimi dieci anni in Italia e nel mondo si è data sempre maggiore attenzione alla gestione delle patologie croniche, poiché queste rappresentano più dell'80% di tutte le patologie e determinano un peggioramento della qualità di vita, causano disabilità e morte ed hanno un considerevole impatto sulla spesa sanitaria. È stato calcolato che l'aumento della mortalità per malattie croniche supererà il 17% nel 2015. Per tale ragione è stato ideato il modello di "chronic care", oggi ampiamente riconosciuto nel mondo come una strategia per affrontare l'aumento dell'incidenza delle malattie croniche ed i conseguenti effetti socio-economici sul sistema sanitario.

Esso consiste in un complesso sistema che prevede il potenziamento dell'assistenza sanitaria con lo sviluppo di norme e linee guida e di interventi efficaci dal punto di vista economico, e il miglioramento della prevenzione e del controllo dei fattori di rischio ai quali è esposta la popolazione. È basato su studi scientifici ed evidenze cliniche, sull'integrazione e l'applicazione di strategie e di interventi che tengano conto anche delle diverse peculiarità del territorio. Anche in Italia il modello "chronic care" è stato riconosciuto come l'approccio migliore per la gestione dei pazienti cronici, e in particolare dei diabetici. Molto è stato fatto per identificare quale fosse l'intervento sanitario più indicato per adeguare i più moderni modelli di cura alla condizione economica attuale e alle difficoltà che ne derivano (lunghe liste di attesa e inerzia clinica e terapeutica per molti pazienti). Si è resa necessaria la progettazione di un percorso PDTA (Percorso-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale) che il cittadino potesse svolgere, attraverso i servizi messi a sua disposizione – come l'assistenza sanitaria continua – per soddisfare il suo bisogno di salute.

Il percorso assistenziale può essere composto da più profili di cura, ha una più forte valenza olistica rispetto ai bisogni del cittadino, necessita di una visione di insieme, è importante per la definizione organizzativa dei servizi.

L'Unità Operativa di Diabetologia Territoriale di Cusano Milanino ha attivato, già da molti anni, un modello di assistenza al diabetico, "il progetto Sinergia" che, tenendo conto dei più moderni modelli di cura, ha come caratteristica principale la legittimazione e la responsabilizzazione del paziente. Esso prevede un approccio collaborativo, centrato sul paziente, nel quale il pa-

ziente stesso comprenda il suo ruolo decisionale e si assuma la responsabilità della propria cura.

Questo articolo si riferisce allo studio effettuato nell'Unità Operativa di Cusano Milanino (Diabet Med 2011;28:724-30). Tale studio ha analizzato l'impatto del modello Sinergia sulla salute del paziente e sulla pratica clinica dopo 2 anni di sperimentazione, ha valutato se sono stati raggiunti e mantenuti, nel tempo, gli obiettivi clinici nonostante la riduzione degli incontri tra il paziente e il diabetologo.

Pazienti e metodi

Il modello Sinergia è stato utilizzato su pazienti con un compenso glicemico stabile (ad es. livelli di $HbA_{1c} \leq 7\%$, ≤ 53 mmol/mol), che non necessitavano di una modifica terapeutica e che quindi richiedessero una visita meno frequente con il diabetologo. I pazienti sono stati selezionati anche in base alla loro capacità di gestire in maniera appropriata la malattia e gli eventi acuti ad essa collegati, e sono stati stimolati a un impegno nel seguire il programma educativo, in ogni caso adeguato alle proprie caratteristiche e al livello culturale di ognuno.

Il modello Sinergia è basato su un processo di autonomizzazione del paziente che tenda ad ridurre l'intervento vis a vis del diabetologo in assenza di eventi critici. In tal modo lo specialista recupera tempo per i casi più complessi. Il controllo di routine è affidato agli altri operatori dell'ambulatorio (dietista ed infermiere dedicato) ed al paziente stesso.

Le caratteristiche principali del modello Sinergia sono:

- *il processo formativo del team diabetologico*: tutte le figure professionali che operano nel Centro di assistenza al diabe-

tico (tre diabetologi, due infermieri e una dietista) sono coinvolte in un processo di formazione che garantisca la gestione più adeguata ad ogni paziente, nel rispetto delle sue peculiarità e sono esperti in educazione terapeutica;

- *la prima visita per la definizione del profilo clinico*: il diabetologo effettua un esame completo del paziente (che include anamnesi familiare, patologica remota, fisiologica) valutando anche la presenza di eventuali complicanze e stabilisce il percorso di cura individuale. I pazienti sono attivamente coinvolti nel processo perché abbiano chiari gli obiettivi da raggiungere, perché capiscano l'importanza del controllo glicemico, dello stile di vita, del peso corporeo e delle proprie, individuali necessità (Fig. 1). Ogni paziente riceve, al termine della visita, una relazione di quanto fatto e un programma con gli appuntamenti con ciascun membro del team diabetologico; la scadenza e la regolarità degli incontri rispetta le raccomandazioni degli standard di cura per il controllo metabolico e la valutazione delle complicanze e dei fattori di rischio;
- *i processi di educazione e di empowerment*: dopo la prima visita con il diabetologo, altri operatori del team si prendono cura del paziente continuando il processo di autonomizzazione. Secondo questo modello, il diabetico è sottoposto ad un classico processo educativo che include anche strategie di interazione create per coinvolgerlo nella risoluzione dei problemi, tenendo conto delle sue peculiarità culturali, sociali e dei suoi bisogni psico-emozionali. Il percorso educativo prevede elementi indispensabili comuni a tutti i pazienti (ad es. automonitoraggio glicemico, gestione delle emergenze, stile di vita, nutrizione, cura del piede, regolare valutazione delle complicanze microvascolari), ed altri facoltativi, che sono scelti in base alle specifiche esigenze individuali (es.: terapia insulini-

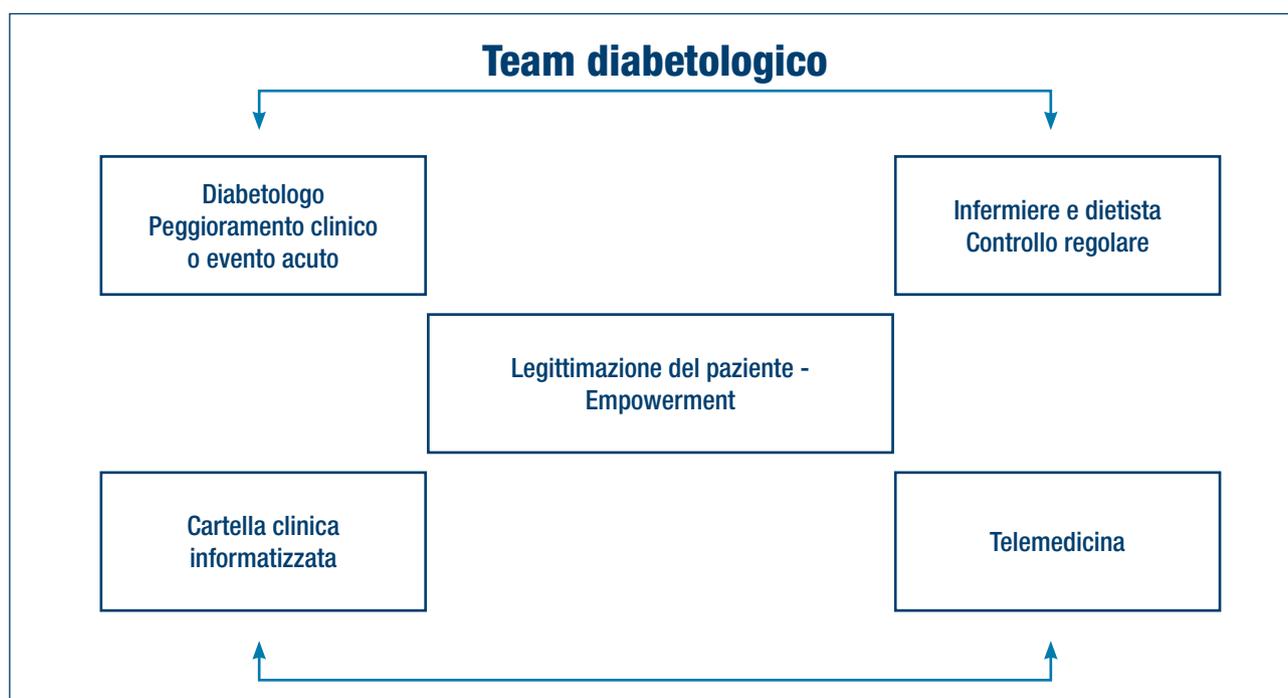


Figura 1.
Componenti del modello "Sinergia".

ca, ipertensione arteriosa). Negli incontri educativi il paziente impara a conoscere i propri obiettivi terapeutici, la necessità di periodicità degli esami di laboratorio, ad aver consapevolezza di quale operatore sanitario contattare, medico o altri, in base ai risultati degli esami e alla presenza di segni e/o sintomi clinici; può scegliere il canale preferito di comunicazione, incluso il sistema di telemedicina (e-mail, sms); impara a riconoscere le emergenze e a decidere se affrontarle in maniera autonoma o se chiedere assistenza medica;

- **visite di controllo:** l'infermiere e il dietista valutano il diario delle glicemie capillari del paziente e ogni altro dato in suo possesso, esaminano attentamente i possibili danni o le emergenze che egli non può riconoscere o gestire da solo. Il diabetico è coinvolto nella discussione, può verificare la sua capacità di gestione della malattia, è consapevole che in ogni momento può contattare il team diabetologico per consigli o per la richiesta di una visita con il diabetologo. In ogni caso se si evidenzia un peggioramento clinico o un evento acuto, gli viene garantito un approccio più intensivo, così come, una volta raggiunta una nuova stabilità clinica e terapeutica, può ritornare al modello Sinergia.

La raccolta dei dati è di fondamentale importanza. È basata sull'utilizzo di una cartella informatizzata, condivisa dal personale dell'ambulatorio, che favorisca l'interazione tra questo e gli altri elementi del sistema sanitario (MMG, altri specialisti, ecc.).

Tale cartella non rappresenta soltanto la raccolta dei dati clinici del paziente ma viene anche usata come strumento di valutazione della qualità delle cure fornite dal centro. Infatti, la revisione periodica di tutti i processi e degli indicatori di esito permette l'identificazione dei punti di forza così come dei limiti delle cure fornite e stimola la discussione e la ricerca di nuove strategie per migliorare il sistema.

Nel modello Sinergia, in assenza di eventi acuti, i pazienti vedono il diabetologo ogni due anni, ma hanno incontri/accessi con il Servizio ogni 3/6 mesi come declinato dalle linee guida di riferimento.

Risultati

I pazienti già in cura da un anno che sono stati inclusi nel programma Sinergia rappresentano più di un terzo di quelli che afferiscono al centro di attenzione al diabetico. Tali pazienti (54,1% uomini, con età media di 67 anni e per il 67% obesi) hanno mostrato un buon controllo del diabete (valori di emoglobina glicosilata, HbA_{1c}) e dei fattori di rischio cardiovascolare nonostante la durata della malattia fosse in media di circa 10 anni (Tab. I).

L'analisi dei dati ha mostrato un miglioramento significativo del controllo glicemico, una volta che questi erano stati inclusi nel programma Sinergia. Infatti, la percentuale di pazienti con valori di HbA_{1c} ≤ 7% è aumentata (dal 32,7 al 45,8%) e si è registrata una corrispondente riduzione della percentuale di pazienti con HbA_{1c} ≥ 9% (dal 10,5 al 4,3%). L'analisi dei valori di HbA_{1c} misurata prima e dopo che i pazienti entrarono nel programma

Tabella I. Valori rilevati nei 12 mesi precedenti l'inclusione nel programma Sinergia.

VARIABILI	SD 0 %
Anni	66,6 (9,5)
Durata del diabete (%)	
< 1 anno	10,4
1-5 anni	25,7
5,1-10 anni	28,8
> 10 anni	35,3
HbA _{1c} (%; mmol/mol)	6,9 (0,9); 52 (14)
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	142,7 (28,5)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	78,9 (11,1)
Colesterolo totale (mg/dl; mmol/l)	187,0 (36,4); 4,84 (0,94)
Colesterolo-HDL (mg/dl; mmol/l)	50,9 (12,7); 1,32 (0,33)
Colesterolo-LDL (mg/dl; mmol/l)	109,1 (31,5); 2,82 (0,81)
Trigliceridi (mg/dl; mmol/l)	133,6 (72,8); 1,51 (0,82)
Uomini (%)	54,1
Fumatori (%)	13,1
BMI (%):	
≤ 25 kg/m ²	15,9
25,1-27 kg/m ²	17,7
> 27 kg/m ²	66,4
% pazienti in sola dieta	10,6
% pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali	84,2
% pazienti in terapia con insulina ± ipoglicemizzanti orali	5,2
% pazienti in terapia con ipolipemizzanti	46,5
% pazienti in terapia con antiipertensivi	72,9
% pazienti in terapia con 2 o più antiipertensivi	37,1
% pazienti con micro/macroalbuminuria	18,9
% pazienti con micro/macroalbuminuria trattati con ACE-inibitori e/o ARBs	72,4

Sinergia, ha mostrato variazioni dipendenti dai valori di partenza: dal 6,6 al 6,8%, i pazienti con HbA_{1c} < 7,5%; dal 7,7 al 7,3% i pazienti con HbA_{1c} tra 7,5 e 8%; dal 8,3 al 7,4% i pazienti con HbA_{1c} tra 8 e 9%; dal 10 al 7,8% i pazienti con HbA_{1c} > 9%. Il modello Sinergia ha fatto registrare un effetto positivo anche sui valori di colesterolo-LDL: la percentuale di pazienti con colesterolo-LDL < 100 mg/dl è aumentata dal 39,7 al 47,3% mentre

Tabella II. Valori ottenuti prima (baseline) e dopo (follow-up) l'inclusione nel programma Sinergia.

INDICATORI	BASELINE*	FOLLOW-UP*	VARIAZIONI	P
HbA _{1c} ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol)	32,7 (31,2-34,3)	45,8 (44,1-47,4)	+13,0	< 0,0001
C-LDL < 100 mg/dl (< 2,59 mmol/l)	39,7 (37,8-41,6)	47,3 (45,5-49,0)	+7,6	< 0,0001
Pressione arteriosa ≤ 130/85 mmHg	24,7 (23,3-26,2)	23,5 (21,9-25,2)	-1,2	0,29
HbA _{1c} ≥ 9,0% (≥ 75 mmol/mol)	10,5 (9,6-11,6)	4,3 (3,7-5,1)	-6,2	< 0,0001
C-LDL ≥ 130 mg/dl (≥ 3,39 mmol/L)	26,6 (24,9-28,3)	19,7 (18,3-21,1)	-6,9	< 0,0001
Pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg	62,1 (60,5-63,7)	58,5 (56,6-60,5)	-3,6	0,0057

*IC 95%.

quelli con colesterolo-LDL > 130 mg/dl si sono ridotti dal 26,6 al 19,7% (Tab. II).

Per i valori della pressione arteriosa i benefici sono stati meno evidenti anche se, comunque, la percentuale di pazienti con valori pressori alti si è ridotta dal 62,1 al 58,5%. Il miglioramento di tutti i parametri è stato ottenuto nonostante la riduzione delle visite di ogni paziente durante l'anno: circa 500 visite con lo specialista sono state evitate. La percentuale di pazienti in terapia insulinica è rimasta pressoché invariata così come la percentuale di pazienti in terapia antiipertensiva, mentre si è registrato un aumento dei pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti.

Conclusioni

I primi anni di esperienza clinica nel Centro di attenzione al diabetico di Cusano Milanino hanno dimostrato l'efficacia del modello Sinergia nel raggiungere e mantenere il controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare del paziente. In particolare, anche il profilo lipidico è risultato migliorare senza un notevole aumento della terapia farmacologica, solo per effetto della maggiore aderenza alla terapia e allo stile di vita. Molto probabilmente anche la telemedicina ha contribuito a facilitare l'interazione tra il paziente e il team diabetologico con un conseguente maggior rispetto delle raccomandazioni mediche.

L'effetto più evidente del modello Sinergia è stato il raggiungimento degli obiettivi clinici con la contemporanea riduzione del numero delle visite del paziente con lo specialista e inoltre l'aumento del tempo che il diabetologo è stato in grado di riservare ai casi più gravi.

Altre analisi potrebbero dimostrare l'ulteriore miglioramento del rapporto costo-beneficio del modello Sinergia e la possibile applicazione anche in altri sistemi di cura.

Bibliografia di riferimento

- Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, et al. *Patient self-management of chronic disease in primary care*. JAMA 2002;288:2469-75.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness*. JAMA 2002;288:1775-9.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for*

patients with chronic illness: the Chronic Care Model, Part 2. JAMA 2002;288:1909-14.

Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine: *Crossing the Quality Chasm. A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press 2001.

Funnell MM, Anderson RM. *Empowerment and self-management of diabetes*. Clinical Diabetes 2004;22:123-7.

King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.

Musacchio N, Cogliati S, Errichelli C, et al. *Genduso Progetto di ristrutturazione in una logica di percorso diagnostico terapeutico e di medicina centrata sulla persona*. G It Diabetol Metab 2008;104-112.

Musacchio N, Lovagnini Scher A, Giancaterini A, et al. *Impact of a chronic care model based on patient empowerment on the management of Type 2 diabetes: effects of the SINERGIA programme*. Diabet Med 2011;28:724-30.

Piatt GA, Orchard TJ, Emerson S, et al. *Translating the chronic care model into the community: results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention*. Diabetes Care 2006;29:811-7.

Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. *Improving outcomes in chronic illness*. Manag Care Q 1996;4:12-25.

Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. *Organizing care for patients with chronic illness*. Millbank Q 1996;74:511-44.

Wagner EH. *The role of patient care teams in chronic disease management*. BMJ 2000;320:569-72.

Wagner EH. *Meeting the needs of chronically ill people*. BMJ 2001;323:945-6.

Wagner E, Glasgow RE, Davis C. *Quality improvement in chronic illness care: a collaborative approach*. J Comm J Qual Improv 2001;27:63-80.

Wagner EH, Groves T. *Care for chronic diseases: the efficacy of coordinated and patient centred care is established, but now is the time to test its effectiveness*. BMJ 2002;325:913-4.

Wagner EH. *High quality care for people with chronic diseases*. BMJ 2005;330:609-10.

WHO global report. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/Italian%20full%20report.pdf

Zgibor JC, Rao H, Wesche-Thobaben J, et al. *Improving the quality of diabetes care in primary care practice*. J Health Qual 2004;26:14-21.

Sezione di autovalutazione

1. Quali sono le finalità del PDTA?

- a. Individuazione di interventi atti a migliorare i servizi offerti all'utente ed ad ottimizzare i costi complessivi
- b. Individuazione di interventi atti a migliorare i servizi offerti all'utente ed a ridurre i costi complessivi
- c. Individuazione delle criticità di un servizio per ottenere una valutazione dello stesso
- d. Tutte le precedenti

2. Un percorso di Educazione Terapeutica ha lo scopo di:

- a. far acquisire al paziente conoscenze e abilità pratiche nei confronti della propria malattia
- b. attivare nel paziente processi di consapevolezza e autonomizzazione rispetto alla propria scelta terapeutica
- c. condivisione e autogestione della strategia di cura
- d. tutte le precedenti

3. Un modello assistenziale complesso significa:

- a. centralizzare l'attività dei diversi operatori che si occupano di una stessa patologia
- b. gestire un percorso sanitario diversificato su più livelli di intervento integrati tra loro
- c. progettare un modello sanitario secondo algoritmi precisi differenziati per ogni livello
- d. nessuna delle precedenti

4. Che cosa è l'Educazione Terapeutica?

- a. è un processo continuo che fa parte integrante della cura del paziente
- b. è un processo di formazione alle tematiche sanitarie
- c. è un percorso di addestramento degli operatori sanitari
- d. è un percorso di addestramento dei pazienti agli strumenti di cura
- e. nessuna delle precedenti

Paziente diabetico e particolare terapia antiaggregante

Antonio M., 78 anni, è iperteso da 7; la pressione è ben controllata (valori medi 134/86) con amlodipina. È sedentario, non fuma e ha un *body mass index* di 29 e negli ultimi sei mesi la lieve iperglicemia si è trasformata in diabete. Ha recentemente eseguito i seguenti esami: creatinemia 1,3 mg/dl, glucosio 142 mg/dl, HbA_{1c} 7,5%, colesterolo totale 252, colesterolo-HDL 52 mg/dl, trigliceridi 260 mg/dl, es. urine: normale.

È stato messo in terapia con metformina e inviato dal diabetologo per ottenere l'esenzione dal pagamento ticket. Alla visita di controllo il paziente ha portato in visione la risposta dello specialista che consiglia di aggiungere un ACE-inibitore e ASA.

Domanda

La prescrizione di ASA è corretta?

Risposta

Mentre l'utilizzo dell'aspirina nell'ambito della prevenzione secondaria è ben stabilito, per quanto riguarda l'indicazione per la prevenzione primaria la situazione è più controversa. È indispensabile quindi valutare il rapporto tra rischio emorragico e possibilità di evitare eventi cardiovascolari (CV). Per quanto riguarda gli eventi emorragici è necessario distinguere quelli minori da quelli maggiori e, tra questi, quelli che per pericolosità e per danno residuo o per rischio di morte sono paragonabili a un evento CV.

Esaminiamo prima brevemente il rischio emorragico.

Un recentissimo studio pubblicato su JAMA¹ e basato sulla popolazione italiana, mostra che i diabetici che utilizzano ASA nell'ambito dell'usuale pratica clinica presentano un rischio relativo di emorragie maggiori (ricovero per emorragia gastroenterica o emorragia cerebrale) di 3,6 casi/1000 soggetti/anno (95% IC 3,48-3,72), con un rischio relativo rispetto ai controlli di 1,55 (95% IC 1,48-1,63). Per altro, sempre lo stesso studio mostra che anche indipendentemente dall'uso di ASA, i diabetici presentano un rischio relativo di emorragie superiore: rischio relativo 1,36 (95% IC 1,28-1,44). Dati simili sono stati riportati da una metanalisi di trial d'intervento², dove l'incremento annuale attribuibile all'ASA è risultato dello 0,13% (95% IC 0,08-0,20) per le emorragie maggiori, 0,12% (95%IC 0,07-0,19) per emorragie gastrointestinali e 0,03% (95% IC 0,01-0,08) per le emorragie intracraniche.

Per quanto riguarda il rischio di eventi CV è noto che i diabetici presentano una probabilità di patologia aterosclerotica/trombotica più elevata rispetto a soggetti privi di questa malattia. Il diabete mellito è, tra l'altro, caratterizzato da una maggiore attivazione piastrinica ed elevati livelli/attività dei fattori della coagulazione^{3,4}. In una recente metanalisi⁵ che ha analizzato oltre 100.000 pazienti con follow-up di 6 anni, l'aspirina ha mostrato una riduzione degli eventi CV del 10% (95% IC 0,85-0,96), senza riduzione della mortalità CV e totale; nella metanalisi si osservava, per altro, una significativa eterogeneità negli studi.

Bisogna comunque notare che dati recenti indicano che sottogruppi di diabetici – quali i pazienti di età più avanzata e i soggetti con danno renale di media entità – possono trarre maggiori benefici dall'ASA. Questo è un aspetto importante, dato che gli studi considerano solitamente il diabete come un'unica entità, mentre nella realtà c'è un continuum clinico di rischio. Un paziente con diabete da 20 anni, con terapia insulinica, neuropatia diabetica e nefropatia

Alessandro Filippi

Responsabile Area Cardiovascolare,
SIMG

OBIETTIVI

- Identificare i pazienti diabetici meritevoli di terapia preventiva CV con ASA
- Identificare i pazienti diabetici in terapia con ASA meritevoli di profilassi con PPI

CORRISPONDENZA

ALESSANDRO FILIPPI
filippi.alessandro@simg.it

ha un rischio CV ben diverso da quello di un diabetico da 2 anni ben controllato con sola terapia dietetica⁶.

Le attuali linee guida americane⁷ hanno assunto quindi una posizione conservativa: ASA è raccomandata solo nei pazienti con rischio CV > 10% a dieci anni, è sconsigliata per rischio < 5%, mentre la decisione viene lasciata ad una valutazione globale individuale nei pazienti con rischio intermedio (calcolo del rischio con algoritmo Framingham).

Una posizione analoga è espressa da autorevoli esperti italiani⁸ che consigliano l'uso di ASA in prevenzione primaria solo in presenza di rischio globale CV \geq 20% a dieci anni secondo l'algoritmo del rischio del Progetto Cuore, questo anche per i pazienti diabetici.

Il Signor Antonio presenta un rischio CV molto elevato (calcolato con algoritmo Progetto Cuore utilizzando come età 68 anni il rischio a dieci anni è quasi 33%, quindi è approssimativamente doppio a 78 anni), oltre a ciò ha un danno renale moderato (MDRD 53 ml/min/1,7 m²). L'uso di ASA, 100 mg/die, viene confermato.

Domande

Il dosaggio di ASA scelto è corretto?

Bisogna associare PPI?

Risposte

Nei pazienti diabetici è stato descritto un maggior turnover delle piastrine ed è pertanto stato suggerito l'utilizzo di dosi più elevate o multiple di ASA per migliorare l'effetto antiplastrinico⁹. È stata inoltre evidenziata una variabilità individuale nella risposta all'effetto antiplastrinico rispetto a dosi standard di 150 e 300 mg/die. La risposta a 300 mg/die è maggiore rispetto al dosaggio di 150 mg/die nei pazienti con "resistenza" all'aspirina. Questo fenomeno sembra essere associato agli usuali fattori di rischio aterotrombotico (diabete, iperlipemia, obesità)¹⁰. Sebbene dati sperimentali suggeriscano la possibilità di utilizzare soprattutto la polisomministrazione di ASA per superare l'incompleta inibizione della sintesi di trombossano, mancano attualmente studi clinici che abbiano valutato questa strategia¹¹.

Come già riportato, l'ASA aumenta il rischio di sanguinamento GE, ma l'uso di PPI fornisce una buona protezione: odd ratio 0,34 (95%IC 0,21-0,57)¹². La nota 1 prevede pertanto la rimborsabilità dei PPI nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento che usano ASA. Ovviamente i PPI non riducono il rischio di sanguinamento in altra sede.

Il sig. Antonio è un soggetto ad alto rischio di emorragia GE a causa dell'età. L'utilizzo di PPI è quindi indicata. Per quanto riguarda la dose di ASA, la scelta di una dose "bassa" è indicata in assenza di prove solide della superiorità di dosi più elevate/polisomministrazione, mentre contemporaneamente vi sono evidenza di minor rischio emorragico con dosi "basse" vs. "alte".

Si conferma quindi il dosaggio di 100 mg/die e si prescrivono PPI.

Bibliografia

- 1 De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. *Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes*. JAMA 2012;307:2286-94.
- 2 McQuaid KR, Laine L. *Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials*. Am J Med 2006;119:624-38.
- 3 Ferreira JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. *Platelet abnormalities in diabetes mellitus*. Diab Vasc Dis Res 2010;7:251-9.
- 4 Alzahrani SH, Ajjan RA. *Coagulation and fibrinolysis in diabetes*. Diab Vasc Dis Res 2010;7: 260-73.
- 5 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. *Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2012;172:209-16.
- 6 Ajjan RA. *Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin*. Diab Vasc Dis Res 2012;9:243-4.
- 7 Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. *Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation*. Circulation 2010;121:2694-701.
- 8 De Caterina R, Orlando D, Berti V, et al. *Aspirin in primary prevention of cardiovascular diseases: how to balance risks and benefits*. G Ital Cardiol (Rome) 2012;13:494-502.
- 9 Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. *Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease*. Circ Cardiovasc Interv 2011;4:180-7.
- 10 Salama MM, Mohamed Morad AR, et al. *Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors*. J Clin Pharm Ther 2012;37:630-6.
- 11 Linden MD, Tran HA. *Overcoming aspirin treatment failure in diabetes*. Crit Rev Clin Lab Sci 2012 Oct 24 [Epub ahead of print].
- 12 Lanan A, Wu P, Medin J, et al. *Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:762-8.

VI Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerca Fondazione AMD, 18-20 ottobre

A Napoli, nella splendida sede del Centro Congressi Stazione Marittima, dal 18 al 20 ottobre, si è tenuto il "VI Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerca Fondazione AMD". Il Presidente dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), dottor Carlo Giorda, e il Direttore del Centro Studi e Ricerca (CSR) AMD, professor Sandro Gentile, hanno scelto come tema "Interconnessione tra il mondo del diabete ed altri sistemi: a Napoli soluzioni per un'assistenza ad alta complessità" e questo titolo ha rappresentato una bella sfida per il comitato scientifico e organizzatore.

L'ambito della patologia diabetica e del metabolismo rimane tra i più complessi della medicina interna; nonostante i ricorrenti tentativi di banalizzazione, esso richiede connessioni con molte e diverse branche della scienza medica e, come ricorda Carlo Giorda, nel nostro settore l'interazione con altri specialisti di area medica e chirurgica è routine, richiedendo una padronanza di conoscenza di ampio respiro. A ciò si aggiunge il legame con le istituzioni, il volontariato e le amministrazioni che obbligano a un'opera di raccordo e collaborazione a tutto campo.

Durante la prima sessione, ampio spazio è stato dato all'uso della tecnologia e dell'informatica in diabetologia, proprio per sottolineare come la continua ricerca di strumenti tecnologici e facilitanti sia elemento di estrema importanza soprattutto nell'area dell'autocontrollo e sul delicato approccio educativo di quegli ambiti sempre più "futuristici" che la diabetologia progressivamente scopre. Nello specifico, le relazioni di questa sessione hanno considerato gli aspetti educativi nel monitoraggio continuo e nella chiusura dell'ansa. È stata proposta una cartella informatizzata con specifica valenza educativa, atta a fornire un nuovo supporto in una visione clinica che sempre più tende a valorizzare il dato e la sua corretta interpretazione. Non è un caso che proprio durante questo convegno siano state ufficialmente presentate le nuove raccomandazioni intersocietarie AMD-SID sull'autocontrollo glicemico, dalla dottoressa Titti Suraci e dal gruppo di lavoro interassociativo che ha stilato le raccomandazioni.

La sessione dedicata all'aspetto tecnologico ha poi affrontato il tema delicato della gravidanza con una sessione di alto pregio scientifico che ha preso in considerazione l'automonitoraggio nel diabete gestazionale e come possano essere utilizzate le più recenti metodiche, ivi compresi i microinfusori di ultima generazione.

Sono stati poi affrontati i temi relativi all'organizzazione dell'assistenza; in questo ambito esperti di programmazione sanitaria e direzione, hanno presentato una panoramica variegata di modelli e realtà che ha richiamato grande attenzione e suscitato un ampio dibattito.

Non sono mancate puntualizzazioni squisitamente cliniche su nuovi farmaci e innovativi temi di sviluppo come gastroenterologia e diabete che ha avuto relatori esperti del calibro Yki-Jarvinen.

Menzione particolare meritano le sessioni parallele che hanno avuto il compito di focalizzare l'attenzione su temi di particolare interesse come: sessualità, ipogonadismo e diabete, ipoglicemia, anziano e diabete, esperienze di modelli integrati.

Da ricordare, la sessione di Diabete Italia durante la quale è stato presentato l'impianto del nuovo Piano Sanitario Nazionale per il diabete e l'ipotesi di una possibile alleanza vincente anche di fronte alle Istituzioni tra mondo scientifico e volontariato.

Molto interesse è stato generato dalla presentazione dei nuovi algoritmi della terapia personalizzata che si è conclusa con una interessante analisi e confronto dei vantaggi e svantaggi tenuta dal prof. Ceriello Presidente eletto di AMD e ideatore e autore di questo originale progetto.

Last but not least, la conclusione del Convegno ha visto trionfare il tema della buona cucina con una presentazione dal titolo "Da Slow Food ai grandi chef alla tavola del diabetico".

Nicoletta Musacchio

UO Diabetologia Territoriale,
Presidio Poliambulatorio A.O.,
I.C.P. Milano

CORRISPONDENZA

NICOLETTA MUSACCHIO
nicoletta.musacchio@gmail.com

Nella pratica clinica, quando l'associazione anticoagulanti e antiaggreganti è validata?

Marco Passamonti*
Alessandro Filippi**

* Collaboratore Area Metabolica, SIMG; ** Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG

Gli antitrombotici (anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici) sono tra i farmaci maggiormente prescritti nel setting dell'assistenza primaria e non solo. Le possibilità terapeutiche di associazione sono: duplice associazione (anticoagulante orale più singolo antiaggregante piastrinico) e triplice (anticoagulante orale e due antiplastrinici).

Duplici associazione

Per rispondere alla domanda, che presenta rilevanti ripercussioni nella pratica clinica, ci avvaliamo della recentissima (agosto 2012) pubblicazione SIGN 129 (*Scottish Intercollegiate Network - Antithrombotics: indications and management*)¹.

Paziente con fibrillazione atriale non-valvolare

È ben noto che la fibrillazione atriale (FA), patologia la cui prevalenza aumenta con l'età², comparata alla condizione di ritmo sinusale, aumenta di 5 volte il rischio di stroke, secondario a tromboembolismo e necessita di trattamento antitrombotico preventivo.

La linea guida¹ rimarca, con il livello di evidenza più elevata, che nella FA cronica non-valvolare, senza o con cardiopatia ischemica (CAD), la combinazione di aspirina (ASA) e warfarin non riduce il rischio di tromboembolismo arterioso quando comparato con la sola terapia con anticoagulanti orali (ACO), ma è, invece, responsabile di un incremento del rischio emorragico³. Quindi, nella FA, la combinazione non è raccomandata e nel caso in cui la terapia ACO è indicata (FA con moderato o elevato rischio), questa dovrebbe essere usata da sola anche in caso di concomitante CAD.

Paziente con cardiopatia valvolare e protesi meccanica

In questo caso, la profilassi con ACO, generalmente warfarin, è un trattamento standard, dato l'alto rischio di tromboembolismo sistemico (più elevato se protesi meccanica mitralica rispetto ad aortica).

La linea guida, raccomanda l'aggiunta di ASA o dipiridamolo, solo nel caso di embolismo malgrado un mantenimento di INR a target⁴.

Paziente con cardiopatia valvolare e protesi biologica

La protesi valvolare biologica evita il bisogno della terapia ACO cronica se in assenza di fattori di rischio trombotico (FA, storia di embolismo, evidenza di trombo o dilatazione atriale sinistra, scompenso cardiaco).

Nel paziente con protesi valvolare cardiaca biologica, le raccomandazioni delle linee guida^{1,5,6} sono le seguenti:

- a. ASA (75 mg/die) nel caso di sostituzione valvolare aortica se senza indicazioni al trattamento con ACO;

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

- b. nella sostituzione valvolare mitralica, uso dell'ACO per 3 mesi (target INR 2,5) seguito da ASA a basse dosi, se ritmo sinusale e nessuna indicazione all'ACO;
- c. se anamnesi positiva per embolismo, uso dell'ACO per almeno 3 mesi;
- c. in presenza di trombo in atrio sinistro, riscontrato al momento dell'intervento, trattamento con warfarin fino alla scomparsa del trombo;
- d. in presenza di altri fattori di rischio come la FA e la bassa frazione di eiezione ventricolare, terapia cronica con warfarin.

Triplice terapia

La triplice terapia (ACO più ASA, più antiplastrinico tienopiridinico) può essere prescritta a pazienti con FA e sindrome coronarica acuta e/o necessità di stent coronarico. Il rischio emorragico è elevato, ma in casi selezionati il vantaggio può superare il rischio. Le evidenze scientifiche sono limitate. Una recente revisione della letteratura⁷ rimarca che i fattori di rischio per re-infarto, sindrome coronarica acuta e trombosi dello stent sono: diabete mellito, scompenso cardiaco, fumo di sigaretta, iperlipemia, ipertensione arteriosa. Se si decide per la triplice terapia (con clopidogrel o prasugrel) per la prevenzione del re-infarto, questa va proseguita per almeno un anno.

La letteratura citata ci consente, quindi, di porre chiarezza in merito all'associazione ACO e antiaggreganti.

Bibliografia

- ¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Antithrombotics: indications and management*. Edinburgh: SIGN 2012 (SIGN publication no. 129). August 2012. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- ² Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. *A National survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland*. Heart 2007;93:606-12.
- ³ Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. *Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials*. Arch Intern Med 2007;167:117-24.
- ⁴ Little SH, Massel DR. *Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD003464.
- ⁵ Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. *Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)*. Chest 2008;133(Suppl):S593-629.
- ⁶ Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. *Guidelines on oral anticoagulation with warfarin (4th edition)*. Br J Haematol 2011;154:311-24.
- ⁷ Haley MP, Sharon RB, Candace BG. *Triple therapy: boon or bane for high-risk CV patients?* Fam Pract 2011;60:187-92.

Consigli per la corretta esecuzione dell'automonitoraggio

Perché l'automonitoraggio della glicemia?

Uno degli obiettivi principali nella gestione del diabete mellito è quello di mantenere la glicemia quanto più costante e vicina alla norma nell'arco dell'intera giornata. Per raggiungere questo obiettivo è necessario effettuare controlli dei livelli di glucosio nel sangue attraverso un'operazione facilmente eseguibile che va sotto il nome di autocontrollo o automonitoraggio domiciliare della glicemia. Questa pratica fornisce alla persona con diabete e al medico curante informazioni utili per raggiungere un adeguato compenso metabolico e prevenire l'insorgenza delle complicanze acute rappresentate da rapidi aumenti o riduzioni della glicemia. Inoltre, è possibile perseguire una migliore conoscenza della propria malattia, mantenere un'elevata qualità di vita e ridurre i costi che comporta la gestione del diabete.

Come e quando si esegue l'autocontrollo della glicemia?

La misurazione dei livelli di glucosio nel sangue avviene con l'ausilio di piccoli apparecchi elettronici, i glucometri, che analizzano in breve tempo i valori glicemici su di un campione di sangue che nel caso specifico è una goccia di sangue prelevata da un polpastrello con l'apposito pungidito. Questa goccia viene posta sulla striscia reattiva del glucometro che, in pochi secondi, effettuerà la lettura e riporterà il valore della glicemia sul monitor. I glucometri, attualmente presenti in commercio, sono in grado di memorizzare i risultati di diversi esami eseguiti così da poterli rivedere nell'arco temporale e avere, per esempio, il quadro completo delle glicemie della giornata, della settimana o del mese in osservazione.

Si suggerisce di eseguire, secondo le indicazioni del medico curante, l'autocontrollo glicemico prima e due ore dopo ogni pasto e prima di coricarsi la sera, ma la frequenza giornaliera dei controlli (da 1 fino a 5 e anche più) – decisa sempre dal medico – dipende dalla situazione clinica e dal tipo di terapia per il diabete. In particolare, i controlli sono più frequenti in caso di terapia con l'insulina e/o con farmaci che possono più frequentemente provocare un rapido calo della glicemia. Uno schema molto usato per esempio è quello "a scacchiera" che prevede una misurazione giornaliera, ma a orari diversi rispetto a quelli già indicati, per evidenziare, nell'arco di una settimana, tutte le necessarie glicemie a digiuno e dopo il pasto.

Per misurazione dopo il pasto si intende "a distanza di 2 ore dall'inizio del pasto stesso".

Misurazioni estemporanee sono possibili, anzi in certi casi necessarie, quando siano presenti sintomi sospetti di ipoglicemia (agitazione, sudorazione, palpitazioni, tremori).

È fondamentale che ogni misurazione sia memorizzata nello strumento o registrata su un foglio di carta con l'orario di esecuzione poiché il profilo che ne deriva permette le opportune modifiche della terapia e costituisce elemento di grande importanza per stabilire il "progetto terapeutico" più adatto e personalizzato come un abito sartoriale.

Come giudicare e utilizzare i risultati dell'autocontrollo?

Va ricordato che il controllo ottimale della patologia diabetica si ha quando la glicemia a digiuno è compresa tra 70 e 130 mg/dl e la glicemia due ore dopo il pasto non superi 180 mg/dl.

Vittorio Di Carlo

MMG Palermo

Gli inibitori del trasporto renale del glucosio, i SGLT-2 inhibitors

Gli inibitori del trasporto renale del glucosio, in inglese i *SGLT-2 inhibitors*, sono una nuova classe di farmaci che va a inserirsi nel panorama delle opzioni terapeutiche disponibili per il diabete.

In dettaglio, risultano essere la nona classe di farmaci utilizzabili per la cura del diabete mentre, se si considera anche la modifica dello stile di vita, vengono a essere il decimo tipo di trattamento per questa malattia metabolica.

Per comprendere correttamente il meccanismo di azione di questa nuova classe di farmaci è necessario conoscere e rivedere attentamente il ruolo del rene nel controllo dell'omeostasi glicemica nel DMT2. Sappiamo che il bilancio giornaliero di glucosio è di circa 250 g al giorno; infatti si ha un introito per via alimentare di circa 180 g e una produzione endogena di circa 70 g che è sostenuta in toto dalla gluconeogenesi e dalla glicogenolisi. È interessante notare come il 40% della gluconeogenesi sia sostenuta dal rene stesso, il quale viene ad assumere un ruolo chiave in questo equilibrio. Circa 125 g al giorno sono sottratti al circolo ematico dal cervello e altri 125 g dal resto dell'organismo per usi energetici. Il rene ha un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi glicemica in quanto filtra circa 180 g al giorno di glucosio, che passano temporaneamente nella pre-urina ma vengono poi riassorbiti quasi completamente nel tubulo renale per cui, in condizioni di normalità, la glicosuria è pressoché assente. Nella Figura 1 è rappresentato il ciclo del glucosio nella filtrazione glomerulare: evidente è il ruolo e la sede dei 2 tipi di trasportatori renali di glucosio, l'SGLT-1 e l'SGLT-2. Come si può osservare, la pre-urina viene generata a livello del glomerulo e già prima dell'ansa di Henle entrano in azione i trasportatori del glucosio SGLT-2 che recuperano circa il 90% del glucosio che è stato escreto con la pre-urina. Un altro 10% è riassorbito più a valle dagli SGLT-1 che sono trasportatori di glucosio che si ritrovano anche a livello dell'intestino. Tramite questi due meccanismi il rene evita di perdere glucosio necessario per il sostentamento del cervello e degli altri organi. In caso di superamento della soglia di trasporto o di inefficienza nel trasporto di questi trasportatori – come si vede ad esempio nelle glicosurie primitive su base genetica – si ha una perdita di glucosio con le urine.

Fin dall'800 era nota ai chimici e ai farmacologi l'esistenza di un composto chiamato florizina, estratto dalla corteccia del melo, in grado di aumentare la glicosuria. Sappiamo ora che il meccanismo d'azione tramite cui la florizina provoca questo fenomeno è l'inibizione dei recettori SGLT-1 e SGLT-2. La florizina non è mai stata utilizzata a livello farmacologico perché tossica e con un assorbimento intestinale estremamente difficile. L'industria farmaceutica ha cercato di riprodurre il meccanismo farmacologico della florizina con dei nuovi composti che, per l'appunto, vengono detti inibitori dei trasportatori SGLT-2. Il primo che giungerà in commercio a breve, già approvato dall'ente regolatorio europeo EMA, è il dapagliflozin.

Il dapagliflozin è un inibitore selettivo e reversibile del SGLT-2, molto meno del SGLT-1. Dapagliflozin è il primo di una lunga lista di molecole di questa nuova classe che sono già in fase 2 e 3 di registrazione e potranno essere probabilmente proposte per la commercializzazione nei prossimi anni. Citiamo a questo proposito il canagliflozin e l'empagliflozin, che seguono a ruota il dapagliflozin, ma almeno altre 5 molecole sono già in fase di studio in laboratori farmaceutici di tutto il mondo.

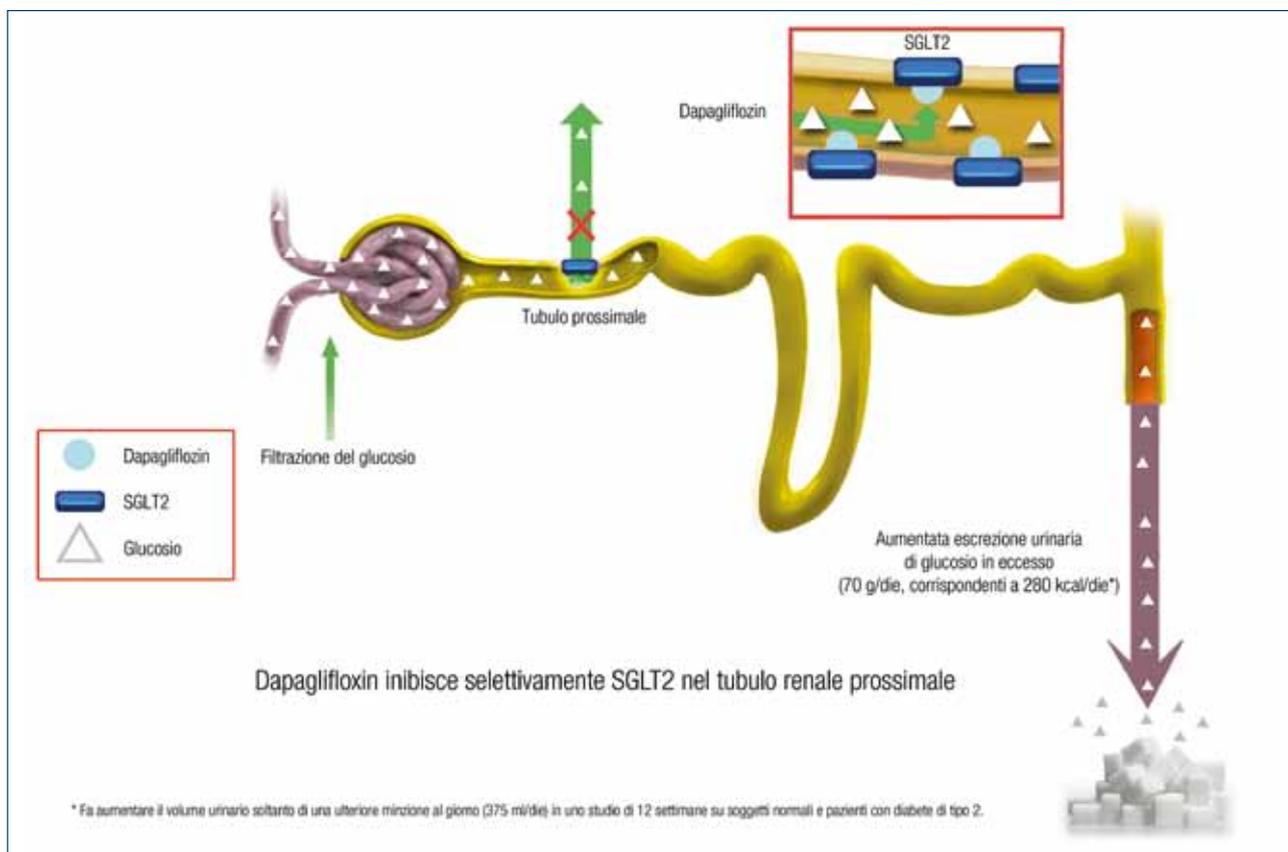
La grande novità del meccanismo d'azione dei SGLT-2 inhibitors è che l'effetto risulta essere assolutamente indipendente dall'azione dell'insulina, per cui, per la prima volta, i

Carlo B. Giorda

S.C.M. Metaboliche e Diabetologia,
ASL Torino 5

CORRISPONDENZA

CARLO B. GIORDA
giordaca@tin.it

**Figura 1.**

Dapagliflozin: un nuovo approccio insulino-indipendente per trattare l'iperglicemia (Wright, 2001; Lee et al., 2007; Hummel et al., 2011; Dapagliflozin 2012).

diabetologi si troveranno ad utilizzare un farmaco che non esercita la sua azione attraverso le proprietà metaboliche di essa. Questa è veramente una novità assoluta che rende la classe di farmaci una reale innovazione. L'efficacia sul controllo glicemico è stata studiata in studi in fase 1, 2 e 3, attualmente i dati più completi sono del dapagliflozin che è arrivato alla fase 3b di studi di registrazione. Nella ricerca in fase 2b del dosaggio ottimale (cosiddetta fase di dose finding) del farmaco, il dapagliflozin ha rivelato la sua maggiore efficacia al dosaggio di 10 mg/die. Infatti, come riportato nel grafico a barre della Figura 2, non sussistono vantaggi in termini di riduzione dell'HbA_{1c} per dosaggi superiori come 20 o addirittura 50 mg. Al dosaggio di 10 mg il dapagliflozin rivela un'efficacia sulla riduzione dell'HbA_{1c} comparabile a quella della metformina. Anche associato alla metformina, il dapagliflozin dimostra di ridurre significativamente l'HbA_{1c} dopo 24 settimane di terapia, infatti in un confronto di questo genere, placebo più metformina ha dato una riduzione di 0,3% di punti di HbA_{1c} vs. lo 0,84% dell'associazione dapagliflozin più metformina. È particolarmente interessante come già si intraveda, per queste molecole, un promettente dato di durabilità, in quanto tale riduzione si mantiene nel tempo ed è ancora rilevabile a 102 settimane dall'inizio del trattamento. Dapagliflozin è stato testato anche vs. sulfanilurea in uno studio di 52 settimane. In questo trial 10 mg di dapa-

gliflozin hanno ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c}, in aggiunta a metformina, assolutamente identica a quella ottenuta con gliptide più metformina, 0,52%, ma il dato rilevante di questo studio è che a fronte di un'efficacia similare vi è stata una riduzione superiore all'80% degli eventi ipoglicemici.

Quindi in questo confronto si conferma, per la prima volta, la superiorità di questa classe di farmaci rispetto ai secretagoghi come le sulfaniluree nel contenere il fenomeno dell'ipoglicemia. Esistono dati sperimentali anche sull'aggiunta a insulina del dapagliflozin. In uno studio di comparazione di dapagliflozin 20 mg più metformina, dapagliflozin 10 mg più metformina e placebo più metformina in aggiunta a tutti e tre i bracci a insulina si sono raccolte informazioni su questa importante terapia d'associazione. Lo studio prevedeva una riduzione del 50% della dose abituale di insulina, effettuata dai pazienti alla partenza e prevedeva anche l'eventuale aggiunta di glitazone alla terapia ma non altri secretagoghi. Il follow-up dello studio è stato protratto per 16 settimane e anche in questo caso si è avuta una significativa riduzione dei valori medi di HbA_{1c} all'incirca di 0,61 punti percentuali, a conferma dell'efficacia di queste molecole anche in aggiunta alla terapia insulinica. Soprattutto nell'add-on a insulina si rilevano due importanti caratteristiche dell'aggiunta di dapagliflozin: primo la possibilità di ridurre sensibilmente il numero di unità giornaliere; secondo, la riduzione degli eventi ipoglicemici

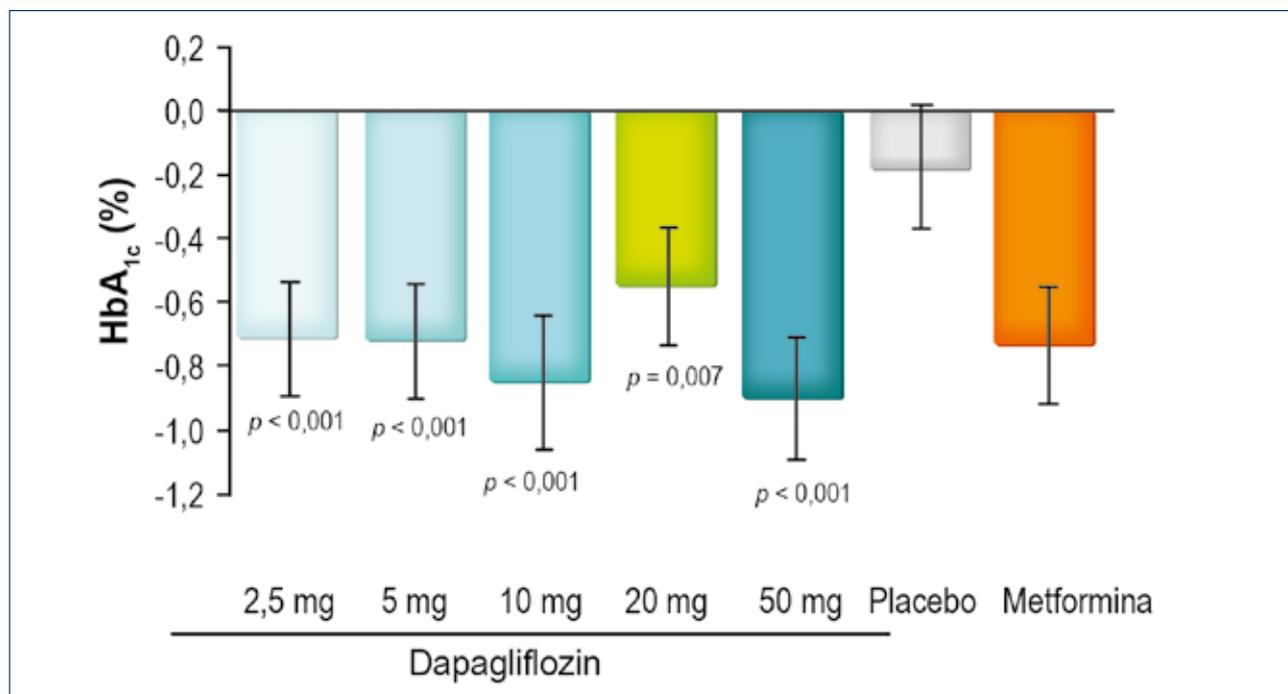


Figura 2.

HbA_{1c}: variazioni rispetto al basale alla 12^a settimana in monosomministrazione a dosaggi differenti (da List et al., 2009, mod.).

che viene sensibilmente ridotta dall'utilizzo del SGLT-2 inibitore alla combinazione metformina e insulina.

L'efficacia su altri parametri clinici

Come abbiamo visto anche per altre classi farmaceutiche in uso nella terapia del DMT2, una particolare attenzione viene data all'efficacia di questi nuovi composti su parametri clinici che non siano prettamente la glicemia e l'HbA_{1c}. Uno dei più importanti in questo senso sappiamo essere il controllo del peso corporeo. Gli SGLT-2 inibitors, e in particolare il dapagliflozin, dimostrano di avere una significativa capacità di riduzione del peso corporeo. Tutto questo è abbastanza prevedibile dal punto di vista metabolico in quanto, se si considera che determinano una perdita giornaliera di circa 70 mg di glucosio, è possibile facilmente calcolare una perdita giornaliera di circa 280 kcal che possono trasformarsi, nel giro di un mese, nella perdita di un chilo di peso. E questo è emerso fin dall'inizio negli studi con dapagliflozin e con gli altri inibitors del SGLT-2. Con il dapagliflozin si ha una riduzione di circa 3 kg che si mantiene nel tempo ed è già apprezzabile dopo 16 settimane di terapia. Il dato estremamente interessante è che tale effetto si mantiene anche quando si fa un confronto con un farmaco che ha una apprezzabile efficacia nella riduzione del peso come la metformina. Anche in questo caso, a 24 settimane si registra una riduzione di peso intorno ai 3 kg. L'effetto si stabilizza dopo alcune settimane ma non regredisce, tanto è vero che, ancora a 102 settimane, la riduzione di 3 kg rimane invariata (Fig. 3). Non è chiaro perché ci sia un plateau per il quale non continua

ad esserci la perdita di peso oltre i 3-4 kg: è probabile che si verifichi un adattamento organico alla perdita energetica, così come è anche possibile che il miglioramento del controllo glicemico faccia sì che la perdita di glucosio, a fronte di livelli di compenso migliori, si riduca e di conseguenza anche la perdita giornaliera di calorie si atteni. Il dato estremamente interessante è che la perdita di peso si mantiene anche nell'add-on con insulina, che sappiamo essere una condizione in cui tipicamente il clinico deve fare i conti con un aumento ponderale del paziente.

Un altro punto di forza di questa classe di farmaci, che torna particolarmente utile nel trattamento del DMT2, è il loro effetto sulla pressione arteriosa. In una analisi di 12 studi vs. placebo di dapagliflozin 10 mg, si è rilevata una riduzione della pressione sia sistolica sia diastolica, che si mantiene anche oltre la ventiquattresima settimana di terapia.

In termini quantitativi si ha una riduzione di circa 4,5 mmHg per quanto riguarda la sistolica e di circa 2,1 mmHg per quanto riguarda la diastolica. Possono sembrare riduzioni minime ma in realtà, se teniamo conto che cifre assolutamente simili si rilevano in studi di intervento effettuati con farmaci specificamente disegnati per l'ipertensione, possiamo affermare che hanno un apprezzabile significato clinico.

Il possibile meccanismo che sta alla base del controllo della pressione è l'azione sul bilancio natriuretico, perché nel momento in cui si ha il riassorbimento di glucosio si ha anche uno scambio con molecole di sodio. In caso di aumentata glicosuria si ha anche una perdita di sodio che si traduce ovviamente in una riduzione delle pressione arteriosa che si mantiene nel

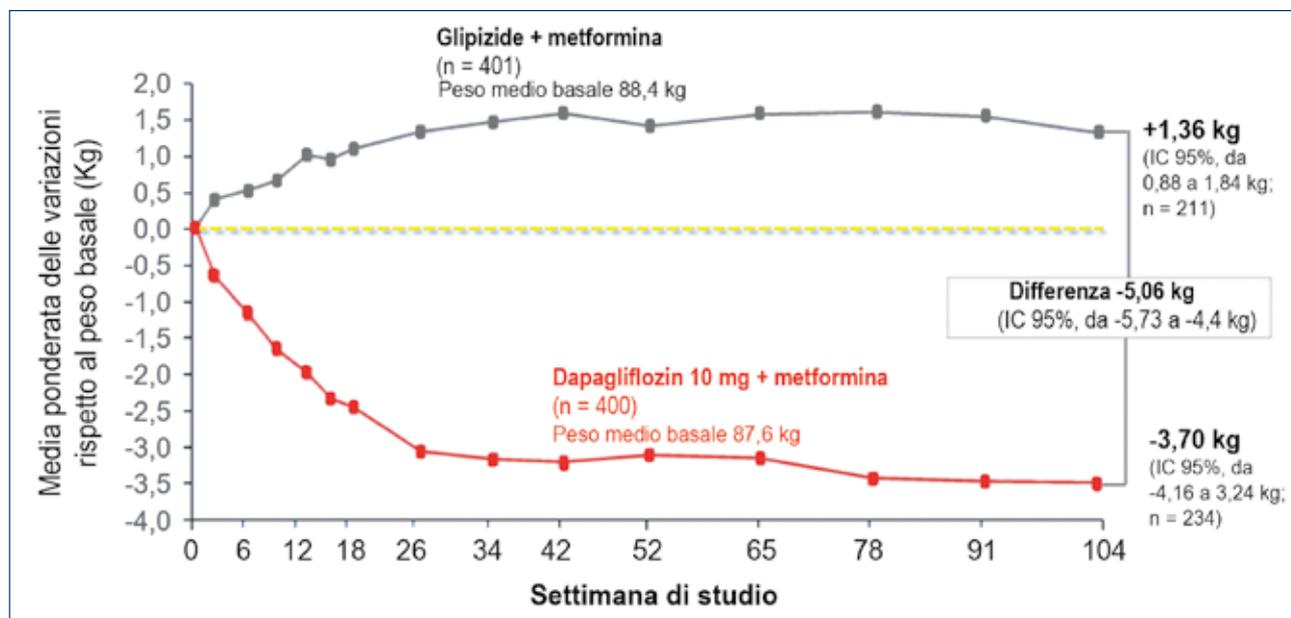


Figura 3.

Dapagliflozin: mantenimento della perdita di peso nel tempo (da Nauck et al. 2011a; 2011b, mod.).

tempo (Fig. 4). Il dato è assolutamente interessante e, come già detto, rappresenta un punto di forza di questi farmaci in quanto il controllo pressorio è notoriamente un problema importante nel controllo globale della malattia diabetica.

Effetti avversi e sicurezza

Esiste, per il dapagliflozin, un comprensivo programma clinico di analisi della sicurezza e della tollerabilità, come ormai previsto dalle autorità regolatorie sia europee che americane per i farmaci che entrano in fase di registrazione a partire dal 2010.

Il tasso di ipoglicemia è uno degli effetti avversi che è stato studiato con più attenzione. Analogamente ad altre terapie l'ipoglicemia risente della terapia che è usata in combinazione insieme a dapagliflozin, il quale di per sé non ha un effetto di aumento dell'ipoglicemia particolarmente marcato.

Infatti, il tasso maggiore di ipoglicemia lo rileviamo negli studi in cui dapagliflozin era in add-on con sulfanilurea e in add-on con insulina. È chiaro che in queste situazioni il rischio di ipoglicemia è dato dal fatto che il paziente ha una glicemia media più bassa e quindi eventuali fluttuazioni vengono percepite con maggiore intensità. Nonostante il farmaco agisca anche sull'equilibrio del sodio non sono stati descritti con eventi di particolare gravità riconducibili a deplezione di volume quindi disidratazione, volemia o ipotensione.

L'effetto indesiderato più frequente è l'insorgenza di infezioni urinarie delle basse vie o dei genitali esterni, vaginiti nella donna e balanopostiti nel maschio. Rispetto al placebo la frequenza nella donna aumenta sino a tre volte. Si tratta tuttavia di infezioni da germi opportunistici, di bassa gravità, che rispondono prontamente alle comuni terapie con antisettici, antifungini e antibiotici e non recidivano. È interessante rilevare che compaiono all'esor-

dio ma si attenuano con il migliorare del compenso glicemico, a riprova che la glicosuria può diventare *pabulum* di infezione solo in concomitanza di iperglicemia.

A tutt'oggi non esistono dati che inducano a pensare a un effetto negativo di questi farmaci sul rischio cardiovascolare, anzi, anche se solo un trend non significativo attualmente, in una meta-analisi di 19 studi in doppio cieco condotti finora con dapagliflozin, l'hazard ratio per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari rispetto al placebo è di 0,82.

Importante è precisare che l'efficacia del dapagliflozin, e di tutti gli SGLT-2 inhibitors, dipende dalla funzione renale: infatti se viene meno l'azione di filtro glomerulare, e quindi non si realizza una temporanea glicosuria, non può aversi l'azione di blocco del riassorbimento. Per questo motivo questi farmaci non sono raccomandati quando c'è un livello di riduzione della funzione renale anche di entità moderata e si tende a sconsigliarne l'uso quando il filtrato è inferiore a 60 ml/min.

Negli studi di registrazione sin qui svolti non vi è aumento di neoplasie. Tuttavia nella fase di registrazione del dapagliflozin gli enti regolatori FDA ed EMA hanno preso in esame un significativo aumento di incidenza di tumori vescicali e della mammella nel primo anno di trattamento rispetto al placebo. Vi sono stati 9 casi di tumore vescicale in 5.478 pazienti (0,16%) trattati con dapagliflozin vs. 1 su 3.156 pazienti che hanno ricevuto placebo (0,03%, $p = 0,15$), mentre 9 delle 2.223 donne nel braccio con dapagliflozin (0,4%) hanno sviluppato carcinoma della mammella contro una nelle 1.053 del gruppo placebo (0,09%, $p = 0,27$). Se si escludono i casi del primo anno (in quanto è ragionevole pensare che un lasso di tempo così breve escluda correlazioni con il farmaco) si perde quasi la differenza. Si noti che nei due organi interessati non esistono SGLT-2 né recettori per la molecola, per cui si sono cercate spiegazioni diverse. Per la vescica si

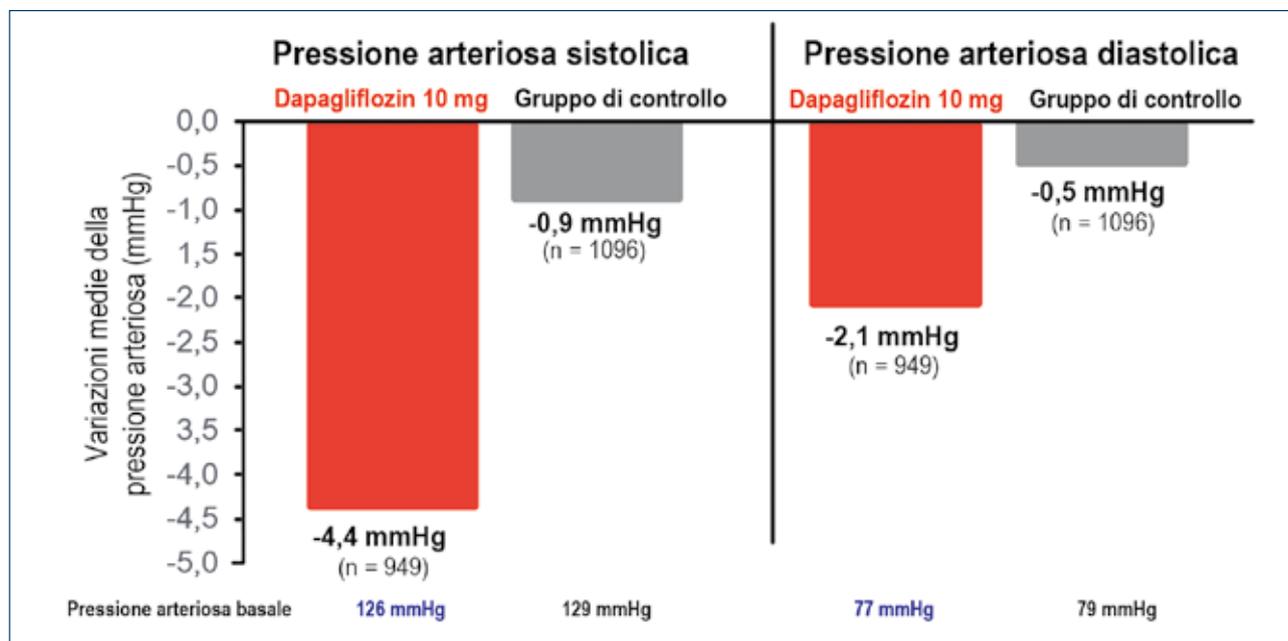


Figura 4.

Riduzione della pressione sanguigna in una specifica analisi aggregata di 12 studi casi-controllo. 10 mg di dapagliflozin riducono la pressione sistolica e diastolica in 24 settimane vs. placebo.

è ipotizzato che la glicosuria stessa abbia indotto a un aumento degli esami delle urine con rilievo precoce di microematuria e quindi diagnosi più tempestiva di carcinoma già esistente. Per la mammella la perdita di peso potrebbe aver reso più evidenti nodi mammari latenti. Comunque l'EMA esclude rapporto causale, l'ipotesi più accreditata al momento è che possa essere un rilievo dovuto al caso.

Conclusioni

Nella visione moderna di una terapia precoce, mirata e tempestiva del diabete, la ricerca farmacologica e l'industria propongono una nuova classe di farmaci dal meccanismo d'azione assolutamente innovativo: gli inibitori del trasporto renale del glucosio.

Lo stato attuale dell'arte ci permette di dire che sono farmaci assolutamente efficaci nell'add-on a metformina ma anche che evidenziano caratteristiche particolari che li rendono potenziali candidati a un uso con insulina, forse anche nel DMT1.

Presentano effetti ancillari assolutamente interessanti e utili, come la riduzione del peso e un effetto di controllo della pressione arteriosa. La perdita di peso rilevata con gli SGLT-2 inhibitors è simile a quella descritta per gli agonisti del recettore del GLP-1 con il vantaggio della somministrazione per via orale. Il fatto che necessitino di una buona funzionalità renale per agire li pone in una luce preferenziale per un uso precoce, all'inizio della malattia.

Allo stato attuale delle conoscenze non paiono aumentare di per sé il rischio di ipoglicemie ma risentono dell'azione del farmaco a cui sono associati (soprattutto sulfaniluree e insuline), possono dare un aumento di infezioni urogenitali soprattutto nelle donne nelle prime settimane di terapia.

Come per tutti i farmaci di nuova emissione, i risultati di ulteriori

studi di registrazione, il compimento di trial di intervento sull'efficacia di prevenzione cardiovascolare, già avviati, e l'osservazione del loro uso sulla popolazione nei prossimi anni, ci confermeranno le esatte indicazioni al trattamento e ci chiariranno maggiormente sulla loro sicurezza.

Bibliografia di riferimento

- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;375:2223-33.
- Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. *Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:20-31.
- Brown GK. *European Kidney Health Alliance Factsheet. The kidney in health and disease.* J Inher Metab Dis 2000;23:237-246.
- Dapagliflozin. *Summary of product characteristics.* Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2012.
- Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, et al. *Phlorizin: a review.* Diabetes Metab Res Rev 2005;21:31-8.
- European Medicine's Agency. *Summary of opinion: Forziga.* [Accessed oct 30, 2012]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial.* Diabetes Care 2010;33:2217-24.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation*

- and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:83-90.
- Hummel CS, Lu C, Loo DD, et al. *Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT-1 and SGLT-2*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14-21.
- Kim Y, Babu AR. *Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:313-27.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. *Dapagliflozin, a novel, selective SGLT-2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.
- Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. *Dapagliflozin, a novel SGLT-2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. *Regulatory mechanisms of Na⁽⁺⁾/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells*. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35.
- List JF, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- Nair S, Wilding JP. *Sodium glucose co transporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42. Available on <http://jcem.endojournals.org/>
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. *Diabetes Care* 2011a;34:2015-22.
- Nauck M, et al. Poster 40-LB. Poster presented at 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, 24-28 June, 2011b.
- Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. *Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:669-72.
- Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38.
- Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, et al. *Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats*. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:e27-30.
- Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, et al. *Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:94-6.
- United States Food and Drug Administration. *FDA briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg sponsor: Bristol-Myers Squibb*. [Accessed Oct 30, 2012]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>.
- Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment*. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.
- Wright EM. *Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-8.

La terapia insulinica in categorie particolari di pazienti. Il ruolo centrale di aspart e detemir

Introduzione

La terapia insulinica rappresenta una delle più importanti pietre angolari del trattamento del diabete mellito (Tab. I). Per quanto riguarda il diabete tipo 1 (DM1), l'avvento della terapia insulinica ha trasformato una malattia acuta e invariabilmente fatale in una malattia cronica, garantendo ai pazienti la sopravvivenza e una qualità della vita in continuo miglioramento, con gli avanzamenti delle nuove tipologie di insulina e modalità di somministrazione. Nel diabete tipo 2 (DM2), la terapia insulinica rappresenta uno strumento estremamente potente e versatile, indispensabile per raggiungere il buon controllo glicometabolico dopo fallimento secondario degli antidiabetici orali. I numerosi vantaggi della terapia insulinica sono illustrati nella Tabella I. Attualmente esistono molti possibili schemi di terapia insulinica, così come diversi analoghi insulinici ad azione lenta e ultrarapida. Alcune differenze negli schemi terapeutici e nelle caratteristiche farmacocinetiche delle diverse insuline richiedono specifica attenzione in categorie particolari di pazienti^{1,2} (Tab. II), come illustrato in questa rassegna.

Terapia insulinica in età pediatrica

La prevalenza e l'incidenza del DM1 e DM2 in età pediatrica sono in aumento a causa dello scorretto stile di vita, ovvero del perseguimento, anche nei bambini, di una dieta ipercalorica accompagnata a scarsa attività fisica. Il trattamento del diabete in età pediatrica rappresenta una sfida per il diabetologo sia per la peculiarità della gestione glicemica in epoca infantile, sia per l'importanza di prevenire le complicanze a lunghissimo termine. Gli approcci terapeutici nel bambino richiedono una particolare flessibilità in relazione allo stile di vita e alle abitudini alimentari, che possono essere articolate e in rapida evoluzione. A tal proposito, l'uso di analoghi insulinici fornisce la necessaria flessibilità rispetto all'insulina regolare e a NPH³, grazie alle caratteristiche farmacocinetiche che, per esempio nel caso di aspart sono mantenute immutate nel bambino rispetto all'adulto⁴. La versatilità dell'uso di aspart in bambini con DM1 è confermata da due rilevanti studi che hanno dimostrato come, da un lato, tale analogo insulinico possa essere somministrato efficacemente sia in fase preprandiale che in fase postprandiale⁵ e, dall'altro, esso possa essere pre-miscelato a NPH per limitare il numero di iniezioni⁶. Anche l'utilizzo di analoghi lenti rappresenta uno strumento imprescindibile per il raggiungimento di un buon controllo glicometabolico in età pediatrica, grazie alla minore variabilità di assorbimento e alla minore incidenza di ipoglicemie rispetto a NPH. In uno studio condotto su 347 bambini e adolescenti con DM1, l'uso di detemir rispetto a NPH si associava a una maggiore stabilità dei valori di glicemia a digiuno e una minore incidenza di ipoglicemie notturne⁷. È importante sottolineare come tali benefici si mantenevano anche nella sottopopolazione di bambini di età compresa tra 2 e 5 anni⁸.

Terapia insulinica in gravidanza

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza sono più ambiziosi rispetto al periodo extragravidico in quanto i valori glicemici di riferimento sono normalmente più bassi in

Gian Paolo Fadini

Dipartimento di Medicina,
Divisione di Malattie del
Metabolismo, Università di Padova

CORRISPONDENZA

GIAN PAOLO FADINI
gianpaolo.fadini@unipd.it

Tabella I. Vantaggi della terapia insulinica.

Versatilità nel numero di somministrazioni
Assenza di "tetto" al dosaggio utilizzabile
Massimo effetto di riduzione dell'HbA _{1c}
Capacità di preservare la funzione beta-cellulare
Utilizzabile nell'insufficienza renale
Utilizzabile nell'insufficienza epatica
Ottima tollerabilità
Utilizzabile in tutte le classi di età e in gravidanza

tale periodo. Inoltre, a causa della libera diffusione trans-placentare del glucosio, le escursioni glicemiche e i picchi iperglicemici devono essere il più possibile limitati, per evitare l'esposizione dell'embrione e del feto all'iperglicemia. Dal momento che gli analoghi rapidi e lenti dell'insulina potrebbero avere attività mitogenica differente rispetto all'insulina umana (regolare o NPH), per molti anni il controllo glicemico è stato affidato solamente alle insuline umane. Tuttavia, nell'ultimo decennio, le analisi di casistiche retrospettive di donne esposte agli analoghi insulinici durante parte del periodo gestazionale e la pubblicazione di alcuni trials randomizzati, hanno permesso di stabilire la sicurezza, oltre che efficacia, dell'uso degli analoghi insulinici in gravidanza⁹. Infatti, grazie alle loro caratteristiche farmacocinetiche favorevoli rispetto all'insulina umana, gli analoghi insulinici appaiono ideali per raggiungere gli ambiziosi obiettivi glicemici durante la gravidanza. Nel 2009, è stato riportato per la prima volta l'outcome materno-fetale in una coorte di 10 donne con DM1 esposte all'insulina detemir durante la gravidanza: mentre non si evidenziava un aumentato rischio di morbidità materna, né di complicanze o malformazioni fetali, alcuni dati indicavano un possibile vantaggio dell'uso di detemir in gravidanza per il raggiungimento del buon controllo glicemico¹⁰. Successivamente, in uno studio randomizzato controllato condotto su 310 donne con DM1, l'uso di detemir ha permesso di raggiungere valori di HbA_{1c} simili a quelli ottenuti con l'insulina NPH, ma con valori più bassi di glicemia a digiuno¹¹. Per quanto riguarda l'altro analogo lento attualmente disponibile, l'insulina glargine, una meta-analisi della letteratura, comprendente 7 studi retrospettivi e uno studio

prospettico osservazionale, non ha documentato un aumento del rischio di eventi fetali sfavorevoli in gravidanze esposte¹².

In uno studio randomizzato controllato su 322 donne con DM1 l'utilizzo dell'analogo aspart ha determinato outcomes fetali sovrappubbili rispetto all'insulina umana, con una tendenza alla minore incidenza di perdita fetale e parto pretermine¹³. Inoltre si osservava che l'uso di aspart riduceva significativamente l'iperglicemia post-prandiale, uno dei principali determinanti dell'iperglicemia fetale¹⁴. Non si è osservato con aspart un aumento dell'incidenza di neonati macrosomici, come invece segnalato per lispro¹⁵.

Terapia insulinica e obesità

Il DM2 è tipicamente associato a sovrappeso o obesità, spesso nel contesto della sindrome metabolica. In questa popolazione di pazienti, l'incapacità di perdere peso predice la progressione della malattia verso la necessità di utilizzare la terapia insulinica per mantenere il buon controllo glicemico. La fase di insulinizzazione del paziente con DM2 è spesso associata a un incremento ponderale, ma la scelta dell'analogo lento può risultare determinante per limitare questo effetto indesiderato. I meccanismi che causano incremento di peso a seguito dell'iniezione sottocutanea di insulina includono la riduzione della glicosuria e quindi della perdita di calorie attraverso le urine, l'effetto anabolico diretto esercitato dall'insulina (soprattutto a causa dell'iperinsulinizzazione dei tessuti periferici), e un effetto a livello del centro regolatore dell'appetito nel sistema nervoso centrale^{16,17}. È stato ampiamente documentato che l'utilizzo dell'analogo lento detemir si associa a un minore incremento ponderale rispetto a NPH e glargine (per una rassegna si veda il lavoro di Hollander¹⁸). Nell'unico studio randomizzato controllato cross-over di confronto diretto tra detemir e glargine in pazienti con DM2, l'uso di insulina detemir per 12 settimane in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale e alla dieta si associava a un calo ponderale (-1,1 ± 0,6 kg) significativo rispetto all'incremento ponderale osservato con glargine (+2,8 ± 0,7 kg; p < 0,001)¹⁹. I meccanismi per cui detemir determina un minore incremento ponderale possono essere molteplici, e includere la riduzione delle ipoglicemie e dei conseguenti spuntini di correzione, l'attività preferenziale a

Tabella II. Differenze di utilizzo degli analoghi ultrarapidi dell'insulina in condizioni particolari.

CONDIZIONE	ASPART	LISPRO	GLULISINE
Uso in gravidanza e allattamento	Può essere utilizzata	I dati non mostrano aumento di eventi avversi	Non vi sono dati adeguati
Uso in infusione endovenosa	Può essere utilizzata	Può essere utilizzata	Può essere utilizzata
Uso in pazienti con insufficienza epatica	Le proprietà farmacocinetiche non sono modificate in maniera clinicamente significativa ²⁸	La risposta glucodinamica non è influenzata	Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate
Uso in pazienti con insufficienza renale	Le proprietà farmacocinetiche sono generalmente mantenute	La risposta glucodinamica non è influenzata	Le proprietà farmacocinetiche vengono di solito mantenute
Uso in popolazioni pediatriche	Oltre i 2 anni di età le proprietà farmacocinetiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Oltre i 2 anni di età le proprietà farmacocinetiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Non vi sono sufficienti informazioni al di sotto di 6 anni

livello epatico, la diversa biodistribuzione in funzione del legame all'albumina e il passaggio della barriera emato-encefalica con il raggiungimento dei centri della regolazione dell'appetito¹⁸. La possibilità di evitare l'incremento di peso nella popolazione DM2 con sovrappeso/obesità al momento dell'insulinizzazione basale rappresenta un indubbio plusvalore dell'analogo lento detemir.

Terapia insulinica nell'anziano

La popolazione anziana manifesta un'intrinseca fragilità determinata dalla progressiva riduzione della riserva funzionale di tutti gli organi e apparati e dalle frequenti e complesse polipatologie e comorbidità che possono svilupparsi. Il diabetico anziano è un soggetto ulteriormente fragile a causa della marcata medicalizzazione e del rischio di effetti avversi e interazioni sfavorevoli delle terapie farmacologiche. Le linee guida suggeriscono che nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici debbano essere individualizzati: se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore target di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%; in presenza di complicanze, demenza o pluripatologie, i rischi di un controllo glicemico intensivo possono superare i benefici attesi, e può essere considerato appropriato un obiettivo meno restrittivo. In questo contesto, notevole importanza rivestono il profilo di tollerabilità dei farmaci utilizzati e la prevenzione delle ipoglicemie²⁰. Infatti, nella popolazione anziana le ipoglicemie severe, dovute a insulina o farmaci ipoglicemizzanti orali, sono gravate da una elevata morbilità a breve termine²¹. Il profilo farmacodinamico dell'insulina detemir garantisce una maggiore stabilità e riproducibilità delle somministrazioni in virtù del legame con l'albumina²². Come conseguenza, l'uso di detemir si associa a una minore incidenza di ipoglicemie, soprattutto notturne²⁰. Una pool-analisi di studi di fase III riguardanti più di 400 soggetti anziani ha dimostrato una minore incidenza di ipoglicemie e un minore incremento ponderale con detemir rispetto a NPH²³. Inoltre in uno studio randomizzato controllato cross-over condotto su pazienti affetti da DM2 di età media > 65 anni in terapia ipoglicemizzante orale, l'utilizzo di detemir per 12 settimane si associa a una riduzione di oltre il 50% degli eventi ipoglicemici rispetto a glargine, pur permettendo di raggiungere valori sovrapponibili di HbA_{1c}¹⁹.

Un'altra strategia di prevenzione delle ipoglicemie da insulina nell'anziano fragile, la cui alimentazione può essere variabile, è rappresentata dalla modalità di somministrazione dell'insulina prandiale. È stato dimostrato che l'analogo aspart mantiene le proprie caratteristiche farmacocinetiche in soggetti di età > 65 anni e può essere appropriatamente somministrato in fase post-prandiale²⁴, garantendo sempre la possibilità di adeguare le dosi di insulina alla quantità di carboidrati assunti. Altri studi suggeriscono che aspart possa rappresentare un valido presidio terapeutico nell'anziano per il miglioramento della glicemia post-prandiale, il raggiungimento di un buon controllo glicemico a lungo termine e si associa a un maggiore indice di gradimento rispetto all'insulina umana²⁵.

Terapia insulinica nell'insufficienza renale ed epatica

Il diabete è una delle cause principali di insufficienza renale cronica (IRC). A sua volta, la presenza di IRC comporta un'elevatissima morbilità e mortalità a medio termine e limita significativamente la scelta dei farmaci antidiabetici utilizzabili. La terapia insulinica, che costituisce spesso una scelta imprescindibile in questa categoria di pazienti, presenta alcune problematiche specifiche determinate dalla riduzione della clearance dell'insulina, dal calo della gluconeogenesi e dalla variabilità dell'alimentazione²⁶. Tali alterazioni predispongono il paziente allo sviluppo di ipoglicemie, il cui rischio è ulteriormente aggravato dalla sottrazione di glucosio durante eventuale terapia dialitica. Pertanto è opportuno che la scelta degli schemi di terapia insulinica tenga conto della necessità di evitare le ipoglicemie, obiettivo più facilmente raggiungibile con detemir che con NPH o glargine. Peraltro, è stato dimostrato che l'effetto renale di detemir differisce da quello delle altre insuline. Mentre l'insulina normalmente esercita un effetto anti-natriuretico e sodio-ritentivo che contribuisce all'espansione del volume extracellulare, detemir determina una maggiore escrezione di sodio rispetto a NPH e provoca rapido calo ponderale per deplezione di volume²⁷.

Un aumentato rischio di ipoglicemia si osserva anche nei pazienti diabetici con insufficienza epatica, in cui è presente una grave riduzione della gluconeogenesi. In questa condizione, un buon controllo glicemico è spesso raggiungibile anche con sola terapia insulinica prandiale ed è essenziale che gli analoghi rapidi mantengano inalterato il loro profilo farmacocinetico, come nel caso di aspart²⁸.

Terapia insulinica in ospedale

L'insulina rappresenta il farmaco di elezione nel paziente ospedalizzato. Il paziente diabetico ricoverato spesso richiede un'intensificazione del trattamento perché le patologie acute concomitanti peggiorano l'iperglicemia attraverso la controregolazione e i sistemi di risposta allo stress. In tali circostanze, la terapia orale deve essere sostituita da terapia insulinica. Anche i pazienti non diabetici possono presentare iperglicemia da stress, soprattutto a seguito di infarto miocardico o ictus e anche in terapia intensiva. In tali circostanze, la terapia insulinica è d'elezione. Inoltre, l'acuzie rende frequentemente il paziente incapace di alimentarsi per os e si rendono necessarie terapie infusive. Tradizionalmente l'infusione di insulina è stata effettuata con l'uso di insulina umana ricombinante (regolare). Come da indicazione della scheda tecnica, l'analogo rapido aspart può essere somministrato per via endovenosa e rappresenta quindi una valida alternativa all'insulina umana regolare. In fase post-critica, con ripristino dell'alimentazione per os, è indicato proseguire la terapia insulinica con schema basal-bolus. In uno studio condotto in pazienti ospedalizzati con iperglicemia acuta, l'utilizzo della combinazione aspart + detemir sottocute conduceva a una glicemia media intra-ospedaliera significativamente inferiore rispetto a terapia standard (combinazione di ipoglicemizzanti orali, aspart + NPH

Tabella III. Caratteristiche farmacocinetiche di aspart e detemir.

CARATTERISTICA	ASPART (NOVORAPID®)	DETEMIR (LEVEMIR®)
Struttura	B28Pro-Asp	B30, B29-acetilato
Deposito	Esamero sottocutaneo	Circolante legato all'albumina
Inizio dell'effetto ipoglicemizzante	10-20 minuti	1.5 ore
Picco d'azione	40-50 minuti	Assente
Durata dell'effetto ipoglicemizzante	3-5 ore	24 ore

o glargine)²⁹. Infatti, l'uso degli analoghi insulinici fornisce un indubbio vantaggio rispetto all'insulina umana (regolare + NPH), quali la rapidità di inizio dell'effetto ipoglicemizzante, la più breve durata, la possibilità di somministrazione post-prandiale per gli analoghi ultrarapidi, e l'assenza del picco, la maggiore durata e la riproducibilità per gli analoghi lenti.

Conclusioni

La terapia insulinica offre ampia flessibilità e versatilità nella gestione di popolazioni particolari di pazienti e in condizioni particolari, come l'ospedalizzazione. I dati presentati fanno emergere il ruolo centrale di aspart e detemir (Tab. III). Da un lato l'analogo ultrarapido aspart presenta la più ampia gamma di utilizzi nel paziente diabetico, in relazione all'età e all'eventuale stato di gravidanza. Dall'altro lato, detemir dimostra alcuni vantaggi quali il minor incremento ponderale e la minore incidenza di ipoglicemia, che la rendono particolarmente adatta in condizioni particolari, come nel paziente obeso o anziano. In contesti clinici ove la terapia insulinica è d'elezione, la scelta del farmaco e dello schema di terapia più appropriato e individualizzato rappresenta un elemento di successo per il raggiungimento degli obiettivi preposti senza eventi avversi.

Bibliografia

- Heller S, McCance DR, Moghissi E, et al. *Diversity in diabetes: the role of insulin aspart*. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:50-61.
- Baroni MG, Giacconi A, De Micheli A, et al. AMD, SIEDP, SID Position Statement on insulin analogs. http://www.siditalia.it/images/Documenti/In_primo_piano/Position_statement_su_analoghi_insuline.pdf. 2012
- Danne T. *Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus*. Clin Ther 2007;29(Suppl D):S145-52-
- Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, et al. *Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes*. Eur J Pediatr 2000;159:483-8.
- Danne T, Aman J, Schober E, et al. *A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2359-64.
- Danne T, Rastam J, Odendahl R, et al. *Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-week crossover study of preschool children with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes 2007;8:278-85.
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, et al. *Insulin detemir compared*

with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24:27-34.

- Thalange N, Bereket A, Larsen J, et al. *Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus*. Pediatr Diabetes 2011;12:632-41.
- Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, et al. *Insulin analogs and pregnancy: an update*. Acta Diabetol 2009;46:163-72.
- Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. *Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women*. Diabet Med 2009;26:1181-2.
- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. *Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2012;35:2012-7.
- Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. *Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Ann Pharmacother 2011;45:9-16.
- Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. *Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects*. Am J Obstet Gynecol 2008;198:186, 181-7.
- Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. *Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women*. Diabetes Care 2007;30:771-6.
- Gonzalez Blanco C, Ballesteros AC, et al. *Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Technol Ther 2011;13:907-11.
- Carlson MG, Campbell PJ. *Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM*. Diabetes 1993;42:1700-7.
- Schwartz MW, Porte D, Jr. *Diabetes, obesity, and the brain*. Science 2005;307:375-9.
- Hollander PA. *Insulin detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:11-9.,
- Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, et al. *Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and regeneration in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir versus glargine*. Diabetes Obes Metab 2011;13:718-25.
- Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. *Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care*. J Am Geriatr Soc 2012;60:1564-70.
- Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, et al. *Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia*. Diabetes Res Clin Pract 2009;84:267-72.
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. Diabetes 2004;53:1614-20.

- ²³ 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.
- ²⁴ Kronen R, Schutte C, Heise T. *The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2009;11:41-4.
- ²⁵ Marouf E, Sinclair AJ. *Use of short-acting insulin aspart in managing older people with diabetes.* Clinical Interventions in Aging 2009;4:187-90.
- ²⁶ Horton ES, Johnson C, Lebovitz HE. *Carbohydrate metabolism in uremia.* Ann Intern Med 1968;68:63-74.
- ²⁷ Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, et al. *Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients.* Diabetologia 2012;55:46-50.
- ²⁸ Holmes G, Galitz L, Hu P, et al. *Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment.* Br J Clin Pharmacol 2005;60:469-76.
- ²⁹ Bernard J, Munoz C, Harper J, et al. *An inpatient insulin protocol with subcutaneous (sq) aspart (a) and detemir (d) for the management of hyperglycemia beginning in the emergency department (ed): a randomized trial in comparison with usual care.* Diabetes 2009;58: Abstract 2002-PO.