



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Journal of the Italian College of General Practitioners
and Primary Care Professionals

Scarica l'App



PACINI
EDITORE
MEDICINA



www.simg.it

3
2019
VOL. 26

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 633/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art. 1, comma 1, DCB PISA
Aut. trib. di Firenze n° 4337 del 12/05/94 - giugno 2019 - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze

Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315

segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director

Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager

Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacinimedicina

www.pacinimedicina.it

Editoriale

Il rapporto OsMed 2018, ovvero come è impossibile comprendere cosa succede nella vita reale e quotidiana dei medici e dei cittadini di questo Paese

C. Cricelli 3

Ricerca

Studio REDUCE-IT e appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3

D. Parretti, A. Zanchè 6

Improving the quality of care in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an audit study in a general practice setting

F. Lapi, O. Brignoli, C. Cricelli, U. Valentini, G. Medea 10

Dibattito Scientifico Professionale

Rapporto Osservasalute: la sanità pubblica tra vecchie e nuove sfide

W. Ricciardi, A. Solpaca 18

Impatto epidemiologico delle cronicità e relativi costi sanitari in Medicina Generale: il contributo al Rapporto Osservasalute 2018

C. Cricelli, G. Medea, D. Parretti, F.P. Lombardo, P. Lora Aprile, F. Lapi, I. Cricelli, E. Marconi 20

Scuola Alta Formazione SIMG

Ecografia e Medicina Generale: la Scuola di Alta Formazione SIMG

I. Paolini 25

Prescrivere

Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors.

Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale

Seconda parte

G. Medea, U. Valentini 28

Ecografia in Pillole

L'eco-FAST: applicazioni in medicina generale e sviluppo dell'eco-integrazione nella valutazione diagnostica

F. Fichera, I. Paolini, G. Fichera 32

Medicina Pratica

L'apprendimento della tecnica ecografica mediante simulatore di ultima generazione

A. Saponara, E. Lagolio, I. Paolini, A. Zaninelli 36

Il Parere dello Specialista

Disturbi osteoarticolari

R. Pozzoni 38

Probiotici: in vivo vs in vitro

L. Morelli 43

Prevenzione cardiovascolare: prima si inizia, meglio è

A. Cicero 47

Inserto Speciale

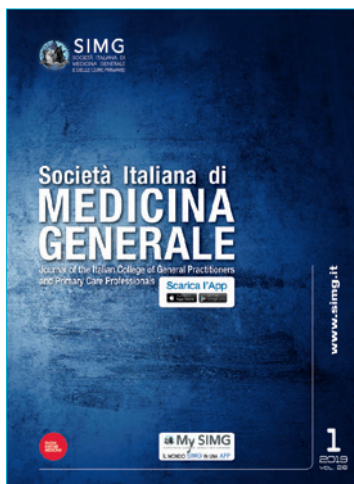
HS-Newsletter

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Luglio 2019. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) 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 Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web: www.pacinieditore.it/privacy/. La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it



Informativa Regolamentare

Ai sensi della legge 24 art 5,
– qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/riviste/pubblicazioni/software prodotte o sviluppate da SIMG o con il suo contributo
e
– parimenti qualunque dichiarazione, opinione e parere scientifico o professionale di soci di SIMG effettuati (a titolo meramente esemplificativo) nel corso di Convegni, Advisory Boards, Commissioni, Congressi, eventi scientifici o ECM qualora non esplicitamente autorizzate e condivise da SIMG

non costituiscono una Linea Guida o buona pratica clinica approvata da SIMG, non coinvolgono la responsabilità giuridica di SIMG, ma esclusivamente quella degli estensori e degli autori.

I contenuti esplicitamente approvati da SIMG con riferimento al suo stato giuridico di Società Scientifica accreditata ex Legge 24/17, art 5 sono esclusivamente quelli contraddistinti e contrassegnati con il logo "Approvato da SIMG".

Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

La **Rivista della Società Italia di Medicina Generale e delle Cure Primarie** pubblica esclusivamente contributi focalizzati su temi inerenti la Medicina Generale.

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate a:
rivista@simg.it.

Articoli

- Testo (esclusa bibliografia) entro i **12.000** caratteri spazi inclusi (secondo il conteggio fornito dalla funzione strumenti di Word). Estensioni maggiori vanno concordate con la Direzione che a sua discrezione potrà chiedere agli Autori una sintesi del testo.

In caso di invio di articoli scientifici originali è obbligatorio sottoporre l'articolo in lingua inglese.

- L'articolo dovrà comprendere un **riassunto** in lingua italiana **e possibilmente in lingua inglese** entro i 600 caratteri spazi inclusi.
- Vanno specificati: **titolo, autori, affiliazioni, indirizzo e-mail** per la corrispondenza

Casi Clinici

- Testo (esclusa eventuale bibliografia) entro i **5.000** caratteri

Iconografia

- Allegare le **didascalie** e **citare** le figure/tabelle nel testo e numerare progressivamente
- Inviare le immagini/tabelle in file separati dal testo
- Software e formato: testo in file Word (.doc o .docx); immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF.
- Evitare immagini inserite direttamente nel file di Word

Bibliografia Essenziale

- Entro le **10 citazioni**, numerate in ordine progressivo nel testo ed elencate al termine del manoscritto.
- Devono essere riportati i **primi 3 Autori**, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:
articoli e riviste:

Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.

libri:

Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, pp. 74-85.

Il rapporto OsMed 2018, ovvero come è impossibile comprendere cosa succede nella vita reale e quotidiana dei medici e dei cittadini di questo Paese



Pubblico, con alcuni commenti aggiuntivi, la lettera che ho inviato al Direttore Generale dell'AIFA, dott. Li Bassi, relativamente alla pubblicazione del Rapporto OsMed e ai commenti e considerazioni presentate in quella giornata.

È utile che i lettori leggano attentamente tali affermazioni, ampiamente disponibili sui periodici che si occupano di politica sanitaria, per capire la visione ristretta e preconcepita che alcuni rappresentanti del Governo e delle Istituzioni Sanitarie del Paese hanno della spesa farmaceutica e del nostro ruolo e delle nostre responsabilità sulla prescrizione dei farmaci.

Cito dall'introduzione:

“Come ogni anno, AIFA propone una versione aggiornata del Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia, non solo nei numeri, ma anche nei contenuti, con ulteriori analisi in grado di contribuire a una descrizione sempre più esaustiva dell'assistenza farmaceutica.

*Ad esempio, un'analisi completa dell'uso dei farmaci non può prescindere da una valutazione approfondita dell'appropriatezza d'uso; in tale ottica, nell'edizione del Rapporto 2018, **attraverso i dati raccolti dal flusso della Tessera Sanitaria, provenienti da tutte le Regioni italiane, vengono proposti indicatori di aderenza e persistenza terapeutica per alcune categorie di farmaci per uso cronico e anche indicatori di potenziale interazione farmacologica.** Tali analisi suggeriscono la necessità di porre in essere azioni d'informazione sia per i pazienti sia per gli operatori sanitari; gli approfondimenti su aderenza e persistenza dell'uso dei farmaci permettono anche di valutare l'impatto dell'inappropriatezza in termini di salute pubblica e di risorse economiche utilizzate dal Servizio Sanitario Nazionale.”*

Citando le conclusioni dell'introduzione del Direttore Generale Li Bassi:

*“Questo Rapporto, che cerca di **ottimizzare e integrare le informazioni raccolte da diverse fonti informative disponibili**, costituisce uno strumento capace di inquadrare l'utilizzo dei medicinali sul territorio nazionale e seguirne i cambiamenti nel corso del tempo, evidenziando le aree terapeutiche con maggiore variabilità regionale. Infine, il Rapporto OsMed permette di individuare e pianificare politiche d'intervento in ambito di assistenza farmaceutica volte alla promozione dell'uso razionale dei medicinali.”*

Questa lettera intende aprire una discussione non solo con AIFA, ma soprattutto all'interno della professione dei medici. Se oggi, di fronte alle straordinarie opportunità offerte dai sistemi informativi, dall'audit, dall'analisi sistematica dei comportamenti clinici e dalla letteratura scientifica internazionale, si continua a pensare al farmaco in termini di “consumo”, numero di ricette e di pezzi prescritti rifiutando ostinatamente di comprendere la relazione clinica, il processo decisionale, il contesto sociale e la multifattorialità del lavoro del medico, ebbene molto tempo è stato sprecato e siamo tornati indietro di decenni nella relazione tra la medicina e le istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), estremamente negativa e preoccupante.

Il rapporto è scaricabile da:

https://aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976

Al Direttore Generale dell'Aifa
dott. Luca Li Bassi
AIFA
Roma

Gent.mo Direttore,

da molti anni il rapporto OsMed costituisce uno strumento di comunicazione dei dati relativi alle quantità della spesa farmaceutica, delle singole classi di farmaci, all'andamento di alcuni fenomeni di cui l'AIFA è custode quale Ente Regolatorio del Farmaco.

A ogni presentazione del Rapporto seguono commenti e analisi dei dati in esso contenuti. Anche quest'anno si è ripetuta la liturgia delle interpretazioni e delle relative accuse che parte tuttavia da un falso presupposto e da uno scotoma sul metodo: il rapporto OsMed, inventato a suo tempo dall'amico Raschetti, e poi consolidato dai Direttori Generali susseguitisi nel tempo, è un Rapporto descrittivo, basato sui numeri e non può essere interpretativo.

Descrive quantità, scostamenti, valori. Niente altro può fare visto che ad AIFA, per sua propria scelta e decisione, è preclusa la capacità di conoscere, capire e intendere quali e quanti fenomeni, quali circostanze e quali situazioni cliniche rappresentino le varie cause di quelle prescrizioni, di quei consumi e di quei comportamenti dei medici.

Tantomeno AIFA ha accesso a dati che le permetterebbero di conoscere le circostanze cliniche che hanno determinato la decisione di prescrivere.

In altre parole, AIFA ha la conoscenza di tutti i numeri del farmaco, ma non possiede (sempre per sua scelta) alcuna conoscenza delle cause che hanno generato quelle prescrizioni.

E questo per sua scelta. E spiegherò questa affermazione perché non appaia immotivata.

Molti anni fa, non ricordo quanti, ma almeno una decina, fui contattato dagli estensori del rapporto OsMed. Avevo osservato ed eccepiuto che esistevano strumenti affidabili e sofisticati per interpretare i numeri del farmaco, dare loro un senso e un significato attingendo esattamente a quella fonte che AIFA, e non solo AIFA, aveva rifiutato da sempre e ostinatamente di utilizzare: i dati clinici dei medici di medicina generale (MMG) e di altre categorie professionali.

Mi chiedevano dunque se fosse possibile per la prima volta integrare le fonti di conoscenza per dare un senso compiuto ai numeri attraverso l'analisi dei fenomeni che li hanno generati.

In altre parole: perché un medico prescrive quel che prescrive, per quali ragioni CLINICHE, a quali pazienti, per quali patologie, per quanto tempo, in quali circostanze?

Cercherò di spiegare con un esempio dettato dalla stagione corrente. È evidente a tutti che se giudichiamo i consumi di energia sulla base delle quantità consumate senza avere alcuna informazione sugli eventi atmosferici e bioclimatici stagionali e sull'andamento dell'installato dei climatizzatori (e sul perché di tale aumento), non comprenderemo mai perché quest'anno, a una estate torrida e a un aumento dei climatizzatori installati, faccia seguito un picco di consumi dell'energia elettrica nel mese di luglio e, magari, dell'acqua minerale, della frutta, della verdura (e dei suoi prezzi), e così via.

Se bastasse contare i fenomeni, l'interpretazione della realtà sarebbe un affare contabile, ridotto all'esposizione di numeri e tabelle.

Per farla breve. Da quell'anno concordammo di affiancare al rapporto quantitativo alcuni dati CLINICI che, partendo dalle CONDIZIONI DI SALUTE E DI MALATTIA DEGLI ITALIANI, fornissero un denominatore e un riferimento all'aridità dei numeri di OsMed.

Per alcuni anni, a spese di SIMG e del tutto gratuitamente – come recita ansiosamente il contratto più volte rinnovato – abbiamo conferito alcuni capitoli che affrontavano il problema delle motivazioni e delle circostanze e ragioni per cui i farmaci vengono realmente prescritti, traendoli dal database Health Search, eccellenza italiana della Medicina Generale, internazionalmente riconosciuto e che ha prodotto sinora più di 200 pubblicazioni internazionali su riviste indicizzate.

Volevamo con queste analisi aggiuntive evitare che si facessero sul farmaco le solite operazioni ragionieristiche, puntualmente ricomparse quest'anno, e che in sostanza possiamo così riassumere: consumi troppa luce e troppa acqua quindi – come diceva il mio povero babbo, ossessionato dalle bollette – sei uno sprecone. Io obbietavo: no mi lavo per essere pulito e stare al fresco, con l'aria condizionata, perché è caldo, e al caldo si lavora male e si rende poco.

Non comprendono alcuni che magari quest'anno è stato caldissimo, che abbiamo acceso i climatizzatori anche a casa di quegli anziani che altrimenti avrebbero sofferto e magari come nel 2015 avevano contribuito a generare una quantità straordinaria di decessi.

I dati dei medici (quelli che tutti i giorni vedono davvero le persone, i cittadini, i pazienti, i malati) interpretano e spiegano, trasformano i numeri in fenomeni, quelli si analizzabili e, se del caso, giudicabili.

Con grande sorpresa di chi vede i consumi di farmaci come tabelle di Excel in fondo alle quali tirare una somma aritmetica, quei dati e quelle analisi (che si possono facilmente ritrovare sui vecchi rapporti OsMed), stupidamente interrotte, spiegavano le vere ragioni del consumo di antibiotici, statine, PPI e così via.

"La storia racconta come finì la corsa. La collaborazione lanciata verso una linea morta..." (cit.)

Qualche anno fa ci fu detto, anzi ce ne siamo accorti senza che ci venisse nemmeno detto, che questa collaborazione (gratuita e a nostre spese) non interessava più.

Perché? Verrebbe da chiedersi. Non costava nulla, offriva strumenti pratici e sofisticati per CONOSCERE, INTENDERE E SPIEGARE gli accadimenti e i fenomeni. Il lavoro derivava proprio da quella professione che è il baluardo a difesa del SSN, non da orde di barbari invasori.

Le spiegazioni sono al contempo semplici e molteplici (è un sospetto, ma certe volte a pensare male ci si prende):

1. Ma chi sono questi MMG che ci vogliono spiegare come funzionano le cose nel mondo reale?
2. Ma chi controlla i loro dati, che peraltro danno spiegazioni ragionevoli, validate da decenni e sensate di cose che i numeri da soli non spiegano?
3. I dati dei medici offrono informazioni preziose con le quali si potrebbe assai meglio governare il sistema farmaco.
4. Se di alcuni fenomeni esiste una spiegazione razionale e ragionevole, è improbabile e controproducente formulare accuse poco motivate o addirittura capziose?

Non entrerò nel merito della polemica seguita alla presentazione del rapporto OsMed. Non eravamo nemmeno stati invitati. Questa AIFA è dimentica dei MMG da un paio di anni.

Con fermezza e cognizione di causa riaffermo tuttavia l'errore nel metodo. Esclusivamente l'errore di metodo.

La prescrizione dei farmaci è sempre, e inevitabilmente, un atto clinico che deriva dall'interazione di un medico con una persona, i suoi problemi di salute, la sua malattia. Deriva sempre da un ragionamento e da una decisione. Entrambi questi fattori sono e devono essere perfezionati e questo noi facciamo con l'audit e la formazione dei medici.

Ma i farmaci non sono numeri e non saranno mai numeri. Chi non ha in carico i cittadini vede, osserva e comprende solo frammenti di realtà.

Chi applica esclusivamente il metodo numerico all'interpretazione della spesa farmaceutica commette, nel metodo, grossolani errori tecnici, omette di spiegare le cause dei fenomeni e ne impedisce la governance.

Noi sosteniamo il contrario. Se vogliamo comprendere perché si spende, dobbiamo attingere alle fonti che ci informano su come stanno gli italiani, quali sono i loro problemi e le loro malattie, come stanno evolvendo le popolazioni e le cronicità.

Su queste solide conoscenze si può e si deve continuare la revisione sistematica di cosa, di quanto e del perché si decide di prescrivere i farmaci (e non solo quelli).

Auspico, gentile Direttore, che questa collaborazione che oggi ripropongo, venga accolta. Aiuterebbe AIFA, il SSN e i medici a ragionare sul farmaco in termini diversi da quelli oggi prevalenti.

Senza pregiudizi e preclusioni da parte di nessuno. Tutti noi, a cominciare dai medici, vogliamo migliorare e praticare comportamenti appropriati attarverso l'analisi critica ma costruttiva dei fenomeni della vita reale.

Grazie per l'attenzione, colgo l'occasione per inviarle i migliori saluti

Claudio Cricelli

Studio REDUCE-IT e appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3



Damiano Parretti ¹, Andrea Zanchè ²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Cardiovascolare, Macroarea della Cronicità, Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale della Scuola di Alta Formazione; ² Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG

There have been multiple cardiovascular outcomes trials assessing the efficacy of PUFA n-3 (polyunsaturated fatty acid) in reducing cardiovascular events. These trials have allowed researchers and physicians to better understand the pharmacologic and clinical nuances of PUFA n-3 in cardioprotection. Data from the randomized controlled trial Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) further adds to the growing body of evidence on the use of PUFA n-3 and reinforces the notion that probably not all fish oils are equal.

Introduzione

Gli acidi grassi n-3 o ω-3 sono acidi grassi polinsaturi (PUFA). I principali tipi di PUFA n-3 sono l'acido α-linolenico (ALA) a 18 atomi di carbonio con 3 doppi legami, l'acido eicosapentaenoico (EPA) a 20 atomi di carbonio con 5 doppi legami e l'acido docosaesaenoico (DHA) a 22 atomi di carbonio con 6 doppi legami. L'organismo umano non è in grado di sintetizzare l'ALA che deve quindi essere ottenuto dagli alimenti che lo contengono quali noci, semi oleosi (lino e colza) e oli vegetali (colza e soia). ALA può essere parzialmente convertito in EPA e DHA, chiamati collettivamente acidi grassi n-3 a lunga catena (LC-PUFA n-3), i quali si trovano naturalmente nei pesci grassi, come il salmone, sardine e sgombri, e negli oli di pesce, come l'olio di fegato di merluzzo. Il DHA si trova inoltre in prodotti di origine algale ¹.

I PUFA n-3 hanno diverse funzioni fondamentali, come la regolazione dello sviluppo e della crescita dell'organismo e del funzionamento di organi e tessuti; essi inoltre modulano meccanismi biologici associati ad alcune patologie cronico-degenerative, come quelle cardiovascolari, diminuendone il rischio di insorgenza nella popolazione sana (prevenzione primaria) o diminuendone gli eventi in pazienti con documentato rischio aterosclerotico o con malattia cardiovascolare (MCV) documen-

tata (prevenzione secondaria) ²⁻⁴. A livello cellulare i PUFA n-3 svolgono un ruolo importante: essi influenzano la struttura della membrana e la sua funzione, l'espressione genica e i meccanismi di trasmissione del segnale cellulare. Inoltre sono stati descritti in letteratura vari effetti di tipo pleiotropico, tra i quali la riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca a riposo, così come effetti anti-trombotici e antinfiammatori ⁵.

Sulla base di tali effetti, l'aumento del consumo di PUFA n-3 è stato ampiamente auspicato a livello mondiale. Le attuali linee guida italiane incoraggiano il consumo di pesce nella misura di due-tre porzioni la settimana ⁶, che fornirebbero la quantità di LC-PUFA n-3 (≈0,5 g/die) suggerita per la prevenzione primaria delle MCV ⁷. La quantità suggerita nella prevenzione secondaria è circa il doppio ed è quindi più difficilmente raggiungibile senza il consumo di integratori od olio di pesce ^{7,8}.

PUFA n-3 e ipertrigliceridemia

Formulazioni altamente purificate di PUFA n-3 contenenti miscele di DHA/EPA o di EPA da solo sono state approvate dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'ipertrigliceridemia severa (TG > 5,6 mmol/l, ovvero > 496 mg/dL) in aggiunta alla dieta ⁹. In Europa le linee

guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) sul trattamento delle dislipidemie ¹⁰, risalenti al 2016, concludono che l'utilizzo di supplementazioni a base di acidi grassi omega-3 possa costituire un'alternativa terapeutica nelle dislipidemie miste qualora il livello di trigliceridi non è controllato dalla terapia con statine o fibrati.

Il trial REDUCE-IT

In questo *background* si inseriscono i risultati del trial REDUCE-IT ¹¹, pubblicati nel *New England Journal of Medicine* nel gennaio del 2019. Si tratta di un trial clinico randomizzato in doppio cieco che ha comparato l'efficacia di una formulazione altamente purificata dell'EPA, l'icosapent etile, ad alto dosaggio (2 g somministrati 2 volte al giorno per una dose totale di 4 g/die) verso placebo nel ridurre gli eventi cardiovascolari in una popolazione con pregresso evento cardiovascolare o diabetica. Nello studio sono stati randomizzati 8179 pazienti; i criteri di inclusione nello specifico erano: età > 45 anni e patologia cardiovascolare nota o età > 50 anni e diabete mellito; trigliceridemia pari a 150-500 mg/dL e colesterolemia LDL pari a 41-100 mg/dL a dispetto di una terapia a base di statine. Criteri di esclusione sono stati: scompenso cardiaco severo, emoglobina glicata > 10%, un intervento chirurgico o di riva-

scolarizzazione coronarica in programma, storia di pancreatite acuta, ipersensibilità all'olio di pesce o suoi derivati. L'end-point primario di efficacia è stato un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile. L'analisi statistica è stata del tipo *intention-to-treat*. La popolazione arruolata mostrava un'età mediana di 64 anni e oltre i 2/3 era di sesso maschile. Il 70% dei pazienti aveva già avuto un evento cardiovascolare ed è stato arruolato pertanto nell'ottica di una prevenzione secondaria; il restante 30% era affetto da diabete mellito (popolazione in prevenzione primaria). Più del 91% dei pazienti era in terapia con statine a potenza moderata-alta e i livelli di colesterolo LDL sono risultati sostanzialmente a target (valore mediano di colesterolo LDL pari a 75 mg/dl). Durante il follow-up di 4,9 anni (max 6,2 anni) si sono verificati 1.606 eventi dell'end-point primario. L'end-point primario si è verificato nel 17,2% dei pazienti del gruppo icosapent etile e nel 22% dei pazienti del gruppo placebo (HR 0,75; 95% CI 0,68-0,73; $p < 0001$). In altri termini il trattamento con icosapent etile ha ridotto del 25% gli eventi dell'end-point primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile) rispetto al solo placebo in una popolazione prevalentemente in prevenzione secondaria in terapia con statine e a target con il colesterolo LDL ma con ipertrigliceridemia residua (valore di trigliceridemia mediano al baseline pari a 216 mg/dl). È necessario quindi trattare 21 pazienti come quelli arruolati nel trial REDUCE-IT per un periodo di 4,9 anni per evitare un evento dell'end-point primario (*number-needed-to-treat*: 21).

Nello studio sono stati arruolati oltre 8000 pazienti, seguiti in follow-up per un congruo periodo (4,9 anni mediano).

Applicabilità dei dati dello studio sulla pratica professionale quotidiana

Le considerazioni che dobbiamo fare riguardano:

- 1) la definizione di ipertrigliceridemia;
- 2) le caratteristiche della popolazione riferite al rischio cardiovascolare;

- 3) le evidenze di ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare indipendente;
- 4) il problema dell'aderenza terapeutica nella *real life*;
- 5) le ricadute prescrittive tra indicazioni terapeutiche e rimborsabilità AIFA.

La definizione di ipertrigliceridemia

La diagnosi di ipertrigliceridemia viene effettuata sui valori ematici dei trigliceridi misurati a digiuno. Esistono molte classificazioni sui diversi livelli di trigliceridemia, non sempre coincidenti, riportate in varie linee guida. Tra queste inseriamo la classificazione del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) secondo cui i livelli di trigliceridi possono essere:

- nella norma se < 150 mg/dl;
 - borderline se tra 150 e 199 mg/dl;
 - elevati se tra 200 e 499 mg/dl;
 - molto elevati se ≥ 500 mg/dl.
- Livelli > 1000 mg/dl si correlano con un alto rischio di pancreatite acuta, mentre livelli superiori a 2000 mg/dl sono da considerarsi un'emergenza medica.

Un documento di consensus del 2014 tra ANMCO-SIMG-SISA, pubblicato nel Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi, specifica che livelli di trigliceridemia fino a 10 mmol/L (885 mg/dl) sono generalmente presenti in soggetti con alterazioni poligeniche intersecate con fattori secondari (stili di vita), mentre livelli > 885 mg/dl sono generalmente espressione di alterazioni monogeniche, associate o meno a scorretti stili di vita ¹².

Caratteristiche della popolazione oggetto dello studio

Lo studio è stato effettuato su una sottopopolazione a rischio cardiovascolare molto elevato, costituita da soggetti con pregressi eventi cardiovascolari, e da una sottopopolazione a rischio cardiovascolare elevato, costituita da soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria ma portatori di diabete mellito con altri fattori di rischio associati. Sono soggetti che necessitano di un adeguato controllo clinico longitudinale, che devono adottare adeguati stili di vita e necessariamente hanno un significativo carico di politerapia.

Ipertrigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare

L'ipertrigliceridemia è considerata un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, specialmente per i pazienti ad alto rischio, come quelli affetti da sindrome metabolica o diabete. È noto infatti che tra le lipoproteine ricche di trigliceridi, le particelle chiamate "remnant" possano attraversare le pareti del vaso e promuovere l'aterosclerosi ¹³. Gli acidi grassi omega-3 sono in grado di ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose-dipendente, con maggiori effetti nei pazienti con livelli di trigliceridi di partenza più elevati.

Deve essere tuttavia considerato che l'effetto viene mitigato dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il colesterolo HDL (C-HDL) ¹⁴.

Altri dati mostrano che i processi aterogenici, che sono alla base degli eventi cardiovascolari, sarebbero attivati dai picchi post prandiali di trigliceridemia e questi meccanismi sono indipendenti dai livelli di C-HDL ¹⁵.

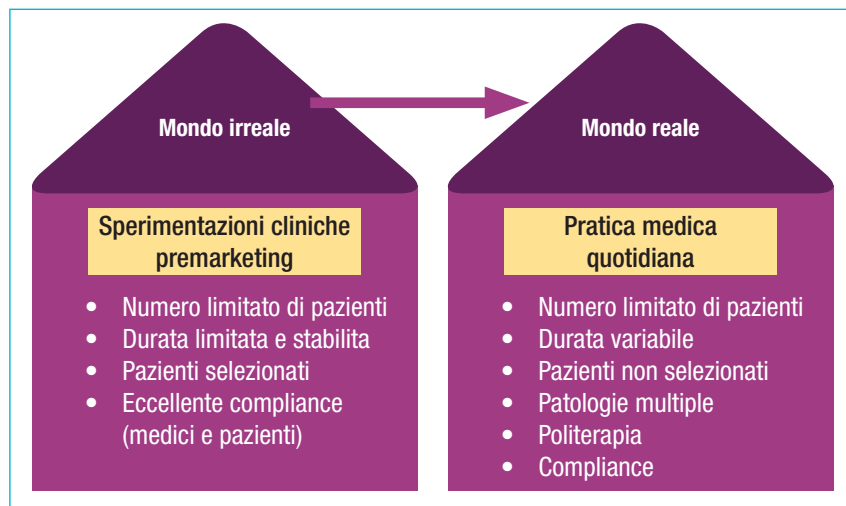
Ciò dato pone alcune considerazioni che coinvolgono gli stili di vita, in particolare le abitudini alimentari: per evitare picchi post prandiali di trigliceridemia difficilmente valutabili è raccomandabile un'alimentazione con pasti frazionati (5 al giorno) e, in ogni caso, sono da sconsigliare pasti con abbondanti assunzioni di carboidrati e alcolici, soprattutto in soggetti con predisposizione mono o poligenica a questa condizione.

Il problema dell'aderenza terapeutica nella *real life*

Come sempre avviene, occorre trasferire i dati di questo trial nell'applicabilità clinica della vita reale. Sappiamo bene che le popolazioni dei trial sono selezionate, che i follow-up sono effettuati con rigore, che i medici ricercatori sono particolarmente motivati e dedicati, che il periodo di osservazione è limitato a un determinato arco temporale. Ciò fa rimarcare spesso una notevole differenza tra i pazienti dei trial e quelli della gestione quotidiana, soprattutto in riferimento all'aderenza e persistenza terapeutica. Riportiamo nella Figura 1 un confronto tra popolazione dei trial e popolazione reale.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'aderenza si definisce come il grado

FIGURE 1.



di corrispondenza del comportamento di un soggetto (assumere un farmaco, seguire una dieta, e/o modificare il proprio stile di vita) a quanto concordato con l'operatore sanitario. Nei Paesi industrializzati l'aderenza ai trattamenti da parte di pazienti con patologie croniche si attesta al 50% ed è ancora minore nei Paesi in via di sviluppo¹⁶. Uno studio condotto su pazienti in terapia cronica per patologie cardiovascolari rivela come il 33% dei pazienti in prevenzione secondaria e il 50% dei pazienti in prevenzione primaria sospenda uno dei farmaci prescritti a cominciare dai 24 mesi dopo l'inizio della terapia¹⁷.

Nel caso di utilizzo di acidi grassi omega-3, anche alla luce delle evidenze del REDUCE-IT che derivano da una posologia di 4 g al giorno (4 capsule al giorno) di acido eicosapentaenoico, il problema dell'aderenza deve essere particolarmente considerato perché questa terapia si andrebbe a inserire in una preesistente politerapia a cui i soggetti a elevato rischio cardiovascolare sono necessariamente sottoposti, per cui l'aggiunta di questa eventuale terapia deve essere supportata da un adeguato counseling motivazionale.

Le ricadute prescrittive tra indicazioni terapeutiche e rimborsabilità AIFA

Gli acidi grassi omega-3, e in particolare gli omega polienoici, hanno in scheda tecnica la duplice indicazione di trattamento dell'ipertrigliceridemia e della prevenzione secondaria nel paziente con pregresso

infarto del miocardio, come riportato nella Tabella I.

Queste indicazioni rendono appropriata la prescrizione nelle condizioni cliniche riportate, al di là della rimborsabilità AIFA definita dalle note. A questo proposito, la recente determina AIFA del 14 giugno u.s., pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 144 del 21 giugno, ha abrogato la nota 94 e ha previsto che l'indicazione terapeutica autorizzata nella prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio (*che rimane...*) non è rimborsata dal SSN. Su questo aspetto avevamo pubblicato una nota nella rivista SIMG, n. 1 del 2019¹⁸.

L'altra indicazione è quella dell'ipertrigliceridemia, con l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Per questo motivo i dati dello studio REDUCE-IT sono particolarmente significativi e devono essere considerati. Dobbiamo tuttavia rimarcare che tra tutti i soggetti con ipertrigliceridemia coloro che possono ottenere la prescrizione

con rimborsabilità sono appartenenti alle categorie riportate nella nota 13¹⁹ a oggi in vigore, che riportiamo nella Tabella II.

Conclusioni

Da un punto di vista clinico, i risultati promettenti del REDUCE-IT suggeriscono che una formulazione pura di EPA può offrire una cardioprotezione attraverso la riduzione del colesterolo non-LDL, e quindi del rischio aterogenico residuo, in una popolazione a rischio cardiovascolare medio-alto già in trattamento con statine.

I pazienti del REDUCE-IT hanno registrato livelli basali di trigliceridemia sensibilmente più elevati rispetto a quelli del JELIS (mediana di 216 mg/dL vs 153 mg/dL rispettivamente).

Inoltre i livelli di colesterolo LDL erano ben controllati nel REDUCE-IT con il 93% dei pazienti trattati con statine a intensità moderata o alta, rispetto al JELIS, dove i livelli di colesterolo LDL erano molto più alti e la maggior parte dei pazienti in terapia con statine di bassa intensità.

Un'interessante analisi per sottogruppi del REDUCE-IT ha mostrato che non c'è differenza in termini di incidenza dell'end-point primario tra la popolazione con livelli di trigliceridemia al baseline maggiore o minore di 150 mg/dL, come a mostrare che la riduzione degli eventi sia indipendente dai livelli di trigliceridemia. Secondo gli autori ciò potrebbe essere spiegato da meccanismi fisiopatologici ancora sconosciuti. Considerate nel loro insieme, le implicazioni cliniche dei risultati del REDUCE-IT sono degne di nota. L'aumento di obesità e dei pazienti con sindrome metabolica nel mondo probabilmente aumenterà il numero di individui con disturbi misti del metabolismo lipidico e in particolare quelli con livelli elevati di trigliceridi. Seppure molto

TABELLA I.
Indicazioni terapeutiche degli omega polienoici.

Ipertrigliceridemia	Riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico)
Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio	Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, è indicato per ridurre il rischio di mortalità

TABELLA II.

Nota 13 – Rimborsabilità per dislipidemie familiari comprendenti ipertrigliceridemia.

Dislipidemia	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento I livello	Trattamento II livello	Trattamento III livello
Iperlipidemia familiare combinata	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina	Rosuvastatina PUFA-N3 Ezetimibe + statine	Aggiunta di resine sequestranti i sali biliari
Disbetalipoproteinemia	Simvastatina Pravastatina Lovastatina Fluvastatina Atorvastatina Fibrati	Rosuvastatina Ezetimibe + statine	
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati PUFA-N3	Fibrati in associazione a PUFA-N3	

debba essere ancora fatto nel migliorare l'aderenza al trattamento dei pazienti con statine e il raggiungimento dei target previsti dalle linee guida internazionali, l'ipertrigliceridemia rimane un fattore di rischio indipendente per patologia cardiovascolare ed è connessa a un rischio aterogenico residuo.

Il REDUCE-IT lascia aperta anche la porta a possibili benefici della terapia con PUFA n-3 indipendenti dalla riduzione dei livelli di trigliceridemia (Aggregazione piastrinica? Infiammazione?) dando terreno fertile su cui costruire studi futuri.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti e di non avere 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.

Bibliografia

- Calder PC. *Omega-3: the good oil*. Nutr Bull 2017;42:132-140.
- Poli A, Marangoni F, Visioli F. *Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: recenti evidenze [The heart-friendly diet]*. Giornale Italiano di Cardiologia 2015;16:485-92.
- Mozaffarian D, Rimm EB. *Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits*. JAMA 2006;296:1885-99.
- GISSI-Prevenzione Investigators. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial*. Lancet 1999;354:447-55.
- Mozaffarian D, Wu JH. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events*. J Am Coll Cardiol 2011;58:2047-67.
- Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. *Linee guida per una sana alimentazione italiana*. Ministero Politiche Agricole e Forestali 2003, 84 pp.

- Società Italiana di Nutrizione Umana. *LARN. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. Milano: SICS 2014, 656 pp.
- Integratori Italia - AIIPA. *Review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche*. Milano: EDRA 2016,104 pp.
- US Food & Drug Administration. *Approval Package for Application Number 202057Orig1s000 - 2012*.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; ESC Scientific Document Group. *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. *Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia*. N Engl J Med 2019;380:11-22.
- Arca M, Brignoli O, Calandra O, et al. *La natura poligenica della ipertrigliceridemia: implicazioni per la definizione, la diagnosi e il trattamento*. Giornale Italiano dell'Aterosclerosi 2014;4(Suppl 1).
- Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. *Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management*. J Am Coll Cardiol 2018;72:330-43.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. JAMA 2009;302:1993-2000.
- Ridker PM. *Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?* Clin Chem 2008;54:11-3.
- Burkhart PV, Sabaté E. *Adherence to long term therapies evidence for action*. J Nurs Scholarsh 2003;35:207.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. *Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients*. Am J Med 2012;125:882-7.
- Parretti D. *Nota sull'appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3 sulla base delle nuove evidenze*. Rivista SIMG 2019;26:25-6.
- www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.

Improving the quality of care in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an audit study in a general practice setting



Francesco Lapi¹, Ovidio Brignoli², Claudio Cricelli³, Umberto Valentini⁴, Gerardo Medea⁵

¹ Health Search, Italian College of General Practitioners, Florence, Italy; Diabetic Unit, Spedali Civili, Brescia, Italy; Italian College of General Practitioners, Florence, Italy; ² Vice President, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy; ³ President, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy; ⁴ Diabetic Unit, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; ⁵ Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale Ricerca

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is fast evolving as one of the world's largest human health issue. The 80% of patients with T2DM are managed by Primary Care Physicians (PCPs), but its respective quality of care is still unsatisfactory. Thus, effective strategies to improve diabetes treatment in general practice are urgently needed. The aim of this study was to test the effect of an internal and external cycle-audit study in improving the quality of care of T2DM by using an ad hoc software. Our sample included 196 Italian Primary Care Physicians (PCPs) trained to enrol at least 25 patients with T2DM from July, 1, 2006 to March, 1, 2007. The definition of "quality of care" was based on a series of pre-specified performance measures. They were applied in the 5-cycle-three-monthly internal audit, where each PCP assessed his own performance, and 3-cycle-once-yearly external audit, where all patients' records were reviewed and discussed by a local panel of PCPs and diabetologists. Overall, 4507 patients affected by T2DM were enrolled. HbA_{1c} monitoring was 30% significantly higher between the first and the last audit phase, and the LDL-C checking increased more than 50% during follow-up. Furthermore, there was an almost 50% reduction of patients with HbA_{1c} ≥ 53 (ie, 7%) and 75 mmol/mol (ie, 9%), as well as a significant decrease for those outside target for LDL-C cholesterol and BMI. Although there was a significant improvement in the proportions of patients achieving BP goals, the use of antihypertensives were not increased after the third audit phase. Cycles audit significantly improved several indicators of the T2DM management. They also increased glucose, cholesterol and some aspect of blood pressure control. Investments aimed to enhance the shared management between PCPs and specialists are likely to further ameliorate the management of patients with T2DM.

Introduction

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is fast evolving as one of the world's largest human health issue. Its growing prevalence is now being strongly associated with a longer life expectancy, a more sedentary lifestyle and a greater tendency towards obesity¹. The disease is mainly diagnosed in adults over 40 years of age, although increasingly, it is being found to have developed in younger people, including children². The CODE-2 study, conducted in eight European countries, have estimated an average cost for a patient with T2DM of 2,834 € per year. The highest costs (~60%) were attributed to hospitalizations due to the long-term complications of diabetes, whereas drug consumption ranged 13-29% of the total costs³.

In this context, a careful monitoring of Patients with T2DM, which mainly consists in reaching evidence-based goals for Haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), systolic and diastolic Blood Pressure (BP), and Low-Density Lipoprotein (LDL) cholesterol levels, seems to sensibly decrease both micro (ie, retinopathy, nephropathy and neuropathy) and macro-vascular (ie, coronary and cerebrovascular) diabetes complications, so reducing the related healthcare costs^{1,4}.

In western countries the majority of patients with T2DM are predominantly managed by Primary Care Physicians (PCPs) and diabetologists. Even though the T2DM care seems unsatisfactory in both of these settings, more than 80% of diabetes long-term treatments is delivered by PCPs. Thus, effective strategies to improve diabetes care in GP are urgently needed^{5,6}.

Recently, the widespread use of software systems for managing patients' information among PCPs, has dramatically increased the availability of electronic records. Such information can be programmed to include sophisticated clinical algorithms with which to measure quality of care (ie, performance measures), so making possible to identify clinical issues and to take actions for addressing them⁷.

Although it seems relatively easy to improve performance for simple processes of care, the amelioration of important intermediate outcomes such as HbA_{1c}, BP, and LDL cholesterol does not seem straightforward^{8,9}. Some care systems with intense disease management programs have improved processes of care, but not necessarily intermediate outcomes, mostly because of medication non-adherence^{8,10,11}.

Two Australian studies^{12,13} retrieved an encouraging improvement in the screening of Patients with T2DM, but most of the hypertensive and dislipidemic enrolees were still outside target because pharmacologically undertreated. Furthermore, prior investigations were mostly performed outside Europe, and they often excluded lifestyles aspects (ie, body mass index – BMI –, smoking habits), as well as appropriate use of drugs.

We developed the “Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research (DECOR)”, a cycle audit process through a panel of Italian PCPs, aimed to evaluate the possible improvements in quality of care among patients with T2DM. The definition of “quality of care” was based on a series of “process” and “intermediate outcome” measures, and a dedicated electronic template was purposely implemented in the PCP’s standard software.

Methods

Study population

One-hundred-ninety-six PCPs, homogeneously distributed across Italy, were trained to enrol at least 25 patients aged ≥ 18 years, diagnosed with T2DM (ICD9CM codes: 250.xx, excluded 250.x1 and 250.x3) and actively included into their list from July, 1, 2006 to March, 1, 2007. The date of T2DM diagnosis (index diagnosis) was also adopted to define participants’ features at the baseline.

Patients included in the study cohort have to be registered with one of the participating PCPs for at least 1 year before entry into the study and survived at least 18 months after the index diagnosis. They were excluded as suffering from type I or gestational diabetes, kidney failure (creatinine > 2.5 mg/dL) and/or dialysis, blindness, retinopathy, macular oedema, ketoacidosis, severe heart failure^{14,15}, being permanently in-bed, and having severe co-morbidities which could impede the usual care.

Performance measures

On the basis of a series of consensus meetings, a panel of PCPs and diabetes specialists revised the official guidelines concerning the prevention and treatment

of T2DM^{10,16,17} and evaluated the applicability of the pre-selected measures into the DECOR template. This software allows to collect demographic details that are linked through the use of an encrypted patient code with medical records (diagnoses, tests and tests results), drug prescription information (medication name, date of filled prescriptions, and number of days’ supply), hospital admission, and date of death.

Table I depicts the final list of twelve “process” and eleven “intermediate outcome” measures being selected at the end of the consensus process.

As recommended by the best clinical practice^{10,16,17}, biological parameters such as HbA_{1c}, BP, and LDL cholesterol levels, were constantly under monitoring and re-evaluation; lifestyle changes were focused on BMI and smoking habit. Cardiovascular (ie, echocardiography) and ophthalmologic (ie, fundus oculi) referrals being requested by PCP were purposely counted.

Additional measurements

The following additional information were retrieved at baseline: chronic kidney failure (code 585*), coronary artery disease/angina (codes 410-414*, excluded 412*), transient ischemic attack/stroke (codes 433-436*, 438*, 342*). Patients were also considered under pharmacological treatment if the following drugs were prescribed six month prior to the index diagnosis: metformin (ATC code: A10BA02), sulfonamides (urea derivatives: A10BB*), acarbose (A10BF01), thiazolidinediones (A10BG*), glinids (A10BX*), insulin (A10A*), combination of oral antidiabetics (A10BD*), antiplatelet drugs (B01AC04-6), statins (C10AA*) and antihypertensive drugs (C02*, C03*, C07*-9*).

Auditing process

During the follow-up two type of audits were carried out. A three-monthly internal audit, where each single PCP revised his proper records according to the aforementioned indicators, and the 6-monthly external audit, where all patients’ records were reviewed and discussed by the local panel of PCPs and diabetologists. According to the study timeframe, the start-up internal audit took place in December 2006, while the

external audits were withheld in November 2007 and November 2008.

By using the DECOR template, PCPs could quickly apply the following operations during the internal audit phase as well as on a daily schedule: a) to update patient’s data for what concerned the indicators values; b) to extract the list of their enrolees and their related features; c) to elaborate a short report on all indicators values; d) to send information related to the entire cohort with the aim of carrying out the 6-monthly external audit intervention.

Data analysis

Continuous and categorical variables were reported as mean \pm Standard Deviation (SD) and proportional values, respectively. Given the measures definition, they were estimated within the prior time window which preceded any single audit.

As a longitudinal “within-patient” study, random-effects analysis for repeated measures was adopted to test over-time changes of the indicators. All models included a random intercept to control for the observations’ dependency. Therefore, Odds Ratio (OR) and related 95% Confidence Intervals (95% CIs) were estimated for each indicator by contrasting the baseline measurement with the last-audit estimate of the indicator by adjusting for any cross-sectional (from 3 to 12-monthly audits) phase. The interaction term audit x PCPs was evaluated without finding any cluster effect. Hence, this term was not retained in the final models.

The effects of internal and external audit on indicators variation were analysed by computing two separated regressions. All analyses were carried out using Stata 11.0 for Windows. A p-value < 0.05 was considered as statistically significant.

Given the clinical relevance of HbA_{1c} in diabetes, a priori sample size calculation was based on this indicator. Effective sample size was estimated as 4,150 patients (at least 25 per physician) also taking into account the possible cluster effect due to PCPs. This study was designed with a 80% power (type I error of 0.05) to detect minimum increase of 2.5%, likely due to auditing process, among patients with HbA_{1c} below than 53 mmol/mol (7%).

TABLE I.*Definition of the process and intermediate outcome measures.*

Process measure	Measurement (% of patients)	Denominator Definition (n. of patients)
HA _{1c}	Two measurements/year	Total cohort (n = 4,507)
BP	Two measurements/year Three measurements/year	Total cohort (n = 4,507)
Lipid profile Total cholesterol LDL-cholesterol	One measurement/13 months One measurement/13 months	Total cohort (n = 4,507)
Kidney function Microalbuminuria 24 h Creatinuria/Proteinuria	One measurement/13 months One measurement/13 months	Total cohort (n = 4,507)
BMI	One measurement/year	Total cohort (n = 4,507)
Smoking habit Current		Total cohort (n = 4,507)
Cardiologic control*	One control/18 months	Total cohort (n = 4,507)
Fundus oculi	One control/18 months	Total cohort (n = 4,507)
Diabetologist referral	Two or more referrals/year	Total cohort (n = 4,507)
Intermediate outcome measure		
HA _{1c}	≥ 53 mmol/mol (7%), one measurements/year ≥ 75 mmol/mol (9%), one measurements/year Not receiving insulin	Two measurements/year (n = 2,098) One measurements/year with HbA _{1c} ≥ 75 mmol/mol (9%) (n = 427)
BP	Systolic/diastolic > 130/80 mmHg, one measurements/year Systolic/diastolic ≥ 140/90 mmHg, one measurements/year Not receiving antihypertensive drugs	Two measurements/year (n = 2,016) Two measurements/year with BP ≥ 140/90 mmHg (n = 1,161)
Lipid profile	LDL-C ≥ 100 mg/dL, one measurements/13 months Not receiving statins	One measurement/13 months (n = 2,084) One measurement/13 months with LDL-C ≥ 100 mg/dL (n = 325)
Kidney function	Microalbuminuria > 30 mg/dL, one measurements/13 months Not receiving RAAS medications	One measurement/13 months (n = 256) One measurement/13 months with microalbuminuria > 30 mg/dL (n = 129)
BMI	≥ 30 kg/m ²	One measurement/year (n = 1,996)

HbA_{1c}: Glycated Haemoglobin; BP: Blood Pressure; TC: Total Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; BMI: Body Mass Index; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System; * Echocardiography screening.

Results

Baseline characteristics

Overall, 4,507 patients (28.3 per PCP on average) affected by T2DM were enrolled. Among

them, males outnumbered females (Tab. II) and the mean age was 66.3 (± 10.3) years. Concerning co-morbidities, 2.1% and 0.8% of enrollees suffered from CKF and/or had an history of cardiovascular disease, respectively.

More than one fourth of patients were treated with oral antidiabetic combinations. Specifically, 40.9% of them received metformin and 25% sulphonamides, while other antidiabetics were used in less than

TABLE II.
Baseline patients' characteristics.

Variable	n. = 4,507
Demographics	
Age (years), mean (SD)	66.3 (10.3)
Gender, female, n. (%)	2,296 (50.9)
Patients/PCP	
	28.3
Comorbidity	
CKF, n. (%)	94 (2.1)
Cardiovascular disease*, n. (%)	35 (0.8)
Pharmacotherapy	
<i>Antidiabetics</i>	
Combination of antidiabetics, n. (%)	1,021 (22.7)
Metformin, n. (%)	1,842 (40.9)
Sulfonamides, n. (%)	1,125 (25.0)
Insulin, n. (%)	391 (8.7)
Glinids, n. (%)	287 (6.4)
Thiazolidinediones, n. (%)	107 (2.4)
Acarbose, n. (%)	50 (1.1)
<i>Other cardiovascular medications</i>	
Antiaggregants, n. (%)	1,846 (41.0)
Statins, n. (%)	1,787 (39.7)
Antihypertensives, n. (%)	3,271 (72.6)

PCPs: Primary Care Physicians; CKF: Chronic Kidney Failure (ICD9CM: 582-7; excluded: 584); coronary artery disease/angina: 410*-414*, excluded: 412*; transient ischemic attack/stroke: 433*-436*, 438*, 342*; § insulin: A10A*; antihypertensives: C02*, C03*, C07*-9*; statins: C01AA*; ACE inhibitors: C09A*, C09B*; sartans: C09C*, C09D*; metformin: A10BA02; sulfonamides: urea derivatives: A10BB*; acarbose: A10BF01; thiazolidinediones: A10BG*; glinids: A10BX*; combination of oral antidiabetics: A10BD*; antiaggregants: B01AC04-6.

10% of patients. Other cardiovascular medications being prescribed were antihypertensives (72.6%), antiplatelets (41.0%), and lipid lowering drugs (39.7%).

Process measures

The over-time changes of each process measure were depicted in Figure 1. Almost all indicators showed a growing trend during follow-up. Specifically, the screening of HbA_{1c} and LDC-C were stably improved across the audit internal cycles. The same favourable trend was also noted for the appropriate control of kidney function, BMI and the demands of cardiology, ophthalmology and diabetology consult.

When regression analyses were carried out, HbA_{1c} monitoring was significantly higher between the first and the last audit phase (OR = 1.3; 95% CI: 1.1-1.4) and the LDL-C checking increased more than 50% during

follow-up (OR = 1.6; 95% CI: 1.5-1.8). Consistently, also the indicators related to kidney function, BMI, cardiologic and ophthalmologic screening as well as diabetology referrals, grew significantly over the 5-cycle internal audits (Tab. III). Although with a reduction of the effect estimates, these results were generally confirmed when the analyses were restricted to the external 3-cycle audit.

Intermediate outcome measures

Overall, between the first to the last audit, the proportions of intermediate outcome indicators declined significantly (Fig. 2). In details, HbA_{1c} ≥ 53 mmol/mol (ie, 7%) and 75 mmol/mol (ie, 9%) showed a sensible reduction through the 5-cycle internal audits, as well as the proportions of those outside target for LDL-C cholesterol and BMI. On the contrary, BP controls demon-

strated no-meaningful changes in its trend, whereas kidney functions appeared even worsened.

When the last and the first audit were analytically compared, there was a significant reduction of those individuals with HbA_{1c} ≥ 53 (70%) and 75 mmol/mol (50%) over the study period. Among the latter, those who were untreated with insulin were decreased by 70% in the last audit cycle. On the other hand, although there was a significant improvement in the proportions of patients achieving BP goals, the use of antihypertensives were stable after the third audit in this subgroup. Consistently, lipid profiles was improved, although the use of statins was not significantly increased (OR = 1.1; 95% CI: 0.5-2.1). Only the kidney function showed a progressive decline (OR = 3.5; 95% CI: 1.9-6.1) and the proportion of those treated with ACE inhibitors or sartans were not timely affected by both internal and external audit. Finally, the obesity degree was reduced by 30%.

As observed for process indicators, the diabetologist's intervention maintained the beneficial effects exerted by internal audits on patients' care. Indeed, the effect estimates recorded for intermediate outcome measures were somewhat lower for the external audits when compared with the internal ones (Tab. III).

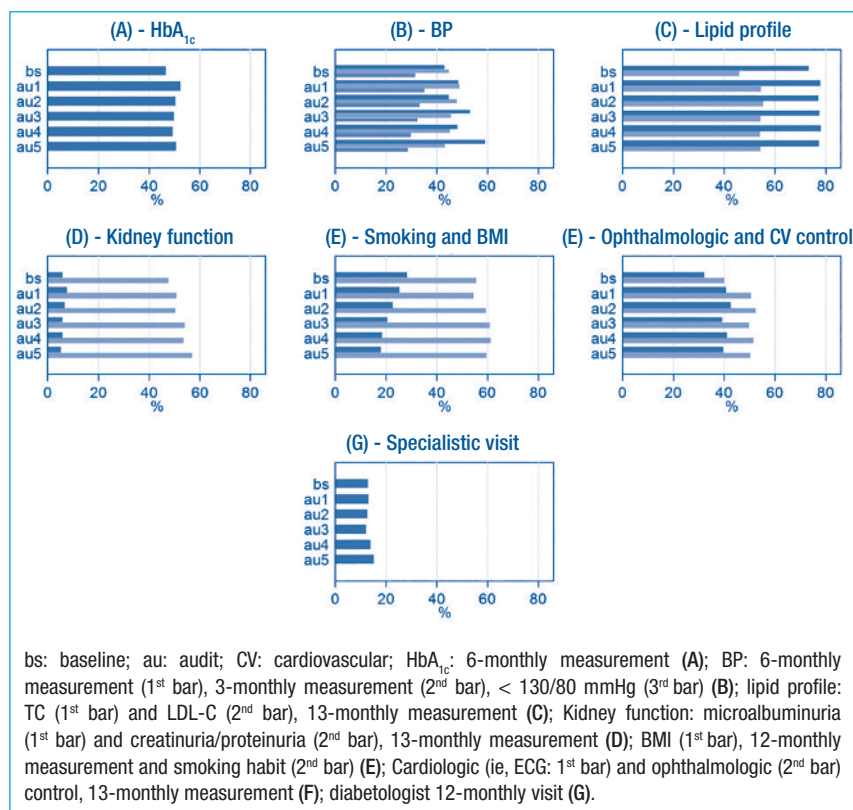
Discussion

To our knowledge, this is the first large-scale investigation aimed to translate efficacy into effectiveness of the T2DM care in a General Practice (GP) setting. The evaluation of 196 PCPs during the audit programs, showed a general improvement in the provision of 23 evidence-based indicators^{10,16,17}. In specific, there was a significant growth in the level of screening for HbA_{1c}, BP, lipid profile and kidney function, as well as a significant reduction of HbA_{1c}, BP, LDL-C, defined in our study as intermediate outcome measures. Furthermore, what exerted by the specialist-integrated audits seemed to appropriately refine the records review due to solo practitioners.

Even though other surveys have shown favourable changes in quality of care of T2DM^{8,18}, this is the first study being performed in Europe which broadens the performance and outcome measures to

FIGURE 1.

Process indicators adherence over the 5-audit cycle.



lifestyles aspects and appropriate use of medications.

Herein, performance measures which changed over the audit cycles were similar to those observed in other surveys^{8,11}. As reported in a clinical trial by O'Connor and co-workers¹⁸, HbA_{1c}, BP and LDL-C screening and targeted values were improved, only when PCPs were systematically audited by an electronic-health-record supporting system. However, the magnitude of changes was quite modest probably because of the relatively good baseline quality of care. Conversely, other investigations from the US^{8,19-24} failed to improve HbA_{1c}, BP and LDL-C levels while they reached a significant changes among process indicators. Two Australian studies^{12,13} recorded a better level of screening for lipids and a significant reduction in HbA_{1c}, LDL-C and triglycerides. Nevertheless, the majority of their hypertensive patients were still outside target because of pharmacological undertreatment, as shown by those with hyperlipidemia. Several reasons could explain the audit inefficacy. First, the inter-

ventions were based on general prompts without patient and/or drug-specific advices. Second, the informatics tools had not been appropriately discussed and shared by PCPs, diabetologists or other healthcare providers (e.g. nurses): as a consequence, the respective weight of clinical responsibilities were not equally distributed according to an ideal workflow model. Finally, PCPs' decision was strictly limited to their proper enrollees without being sufficiently debated with colleagues^{7,18}.

Therefore, the major growth of 'quality of care' seen in the present study may be related to a multiple supporting system, which comprises the easy-of-use DECOR tool and a collaborative environment with diabetologists and other PCPs, who could have further facilitated the feedback of indicators information at the audit phase. These findings would be also strengthened by the lower effect size exerted by the external audits. As a longitudinal study, each cross-sectional phase is necessarily influenced by the prior intervention, so the effect due to external audits would appear reduced

because it could be already explained by the prior effect combination of the PCPs and specialists' intervention. The external audit still maintained an homogeneous improvement for any PCPs' behaviour, as further confirmed by the absence of a physician-related cluster effect.

The present findings also demonstrated that almost half of the cohort were not screened at the post-audit phase for HbA_{1c} and LDL-C. In addition, the possible underuse of medications among certain categories of patients merited more attention. Specifically, those hypertensive (ie, BP \geq 140/90 mmHg) patients who stayed on therapy at the baseline were not significantly augmented over the audit cycles. These results could be partly explained by the achievement of BP target. Indeed, the over-time stability of BP indicator could be suggestive of a favourable control. Thus, an additional use of antihypertensives has been likely considered unjustified by the PCP.

Although the screening of renal function was clearly improved, the proportion of kidney-impaired patients (microalbuminuria \geq 30 mg/dL) appeared higher over the study period. Certainly, the growing severity of the disease could explain these results, but also an inappropriate use of antihypertensives should be taken into account. Indeed, although there were few individuals to be untreated, 45% of them was still outside target in the last audit phase. Likewise, hyperlipidemic (LDL-C \geq 100 mg/dL) patients did not seem to be treated extensively and the audit program do not appear effective in raising the prescription of lipid lowering drugs. Among PCPs these phenomenon could be mainly related to the risk of adverse drug reactions²⁵ which tend to be more common in chronic patients and those with more serious diseases. Also the clinical uncertainty on the guidelines contents may underlie the reluctance to apply adequate treatment strategies. However, the concern of patients' compliance cannot be neglected. The issue of low adherence to antihypertensives has been already demonstrated by several studies²⁶, and the audit process could not be sufficiently effective in correcting this aspect.

TABLE III.

Over-time changes of the performance measures according to the 5-cycle internal or 3-cycle external audit.

	Baseline n. (%)	Post-audit° n. (%)	OR (95% CI)*	OR (95% CI)
			Internal audit	External audit
Process measures				
HbA_{1c}	2,098 (46.5)	2,283 (50.7)	1.3 (1.1-1.4)	1.1 (0.9-1.1)
BP				
6-monthly	2,016 (44.7)	1,946 (43.2)	0.9 (0.8-1.0)	0.7 (0.8-0.9)
4-monthly	1,432 (31.8)	1,287 (28.5)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)
Lipid profile				
Total cholesterol	3,308 (73.4)	3,485 (77.3)	1.4 (1.2-1.5)	1.1 (0.9-1.1)
LDL-cholesterol	2,084 (46.2)	2,444 (54.2)	1.6 (1.5-1.8)	1.1 (1.0-1.2)
Kidney function				
Microalbuminuria 24 h	256 (5.7)	228 (5.1)	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.5-0.8)
Creatinuria/Proteinuria	2,144 (47.6)	2,569 (57.0)	1.7 (1.5-1.9)	1.4 (1.2-1.5)
BMI	1,996 (44.3)	2,691 (59.7)	1.2 (1.1-1.4)	1.1 (1.0-1.1)
Smoking habit				
Current	544 (12.1)	576 (12.3)	1	1
Former	2,675 (59.3)	3,123 (66.4)		
No smokers	1,288 (28.6)	808 (17.3)	1.2 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.3)
Cardiologic control**	1,088 (40.1)	2,274 (50.5)	1.9 (1.7-2.1)	1.1 (1.1-1.3)
Ophthalmologic control	1,453 (32.2)	1,789 (39.7)	1.6 (1.5-1.8)	1.1 (1.0-1.2)
Diabetologist referral	583 (12.9)	685 (15.2)	1.3 (1.1-1.5)	-
Intermediate outcome measures				
HbA_{1c}				
≥ 53 mmol/mol (7%)	1,567 (74.7)	1,326 (58.1)	0.3 (0.2-0.4)	0.6 (0.6-0.7)
≥ 75 mmol/mol (9%)	427 (20.4)	325 (14.2)	0.5 (0.4-0.6)	0.7 (0.3-0.9)
≥ 75 mmol/mol 9%, no insulin treated	300 (70.3)	203 (62.5)	0.3 (0.1-0.5)	0.4 (0.2-0.7)
BP				
>130/80 mmHg	1,615 (80.1)	1,297 (66.7)	0.4 (0.4-0.5)	0.6 (0.5-0.7)
≥140/90 mmHg	1,161 (57.6)	876 (45.0)	0.5 (0.5-0.6)	0.7 (0.6-0.7)
≥140/90 mmHg, no antihypertensive treated	90 (7.8)	56 (6.4)	0.7 (0.4-2.1)	0.8 (0.5-2.2)
LDL-C				
≥ 100 mg/dL	325 (15.6)	219 (9.0)	0.4 (0.3-0.5)	0.6 (0.5-0.7)
≥ 100, no statins treated	164 (50.5)	112 (51.4)	1.1 (0.5-2.1)	0.8 (0.4-1.3)
Microalbuminuria/proteinuria				
> 30 mg/dL	129 (50.4)	156 (68.4)	3.5 (1.9-6.1)	1.1 (0.7-1.6)
> 30 mg/dL or proteinuria, no RAAS medications treated	97 (75.2)	122 (78.1)	2.8 (0.9-8.6)	1.8 (0.8-4.0)
BMI				
≥ 30 kg/m ²	897 (45.0)	786 (43.3)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-0.9)

HbA_{1c}: Glycated Haemoglobin; BP: Blood Pressure; TC: Total Cholesterol; LDL-C: LDL Cholesterol; BMI: Body Mass Index; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System; *: adjusted by intermediate audit phases; °: last internal audit; **: echocardiography screening.

On the other hand, the care of body weight was increased both in terms of screening and reduction of obesity degree. This

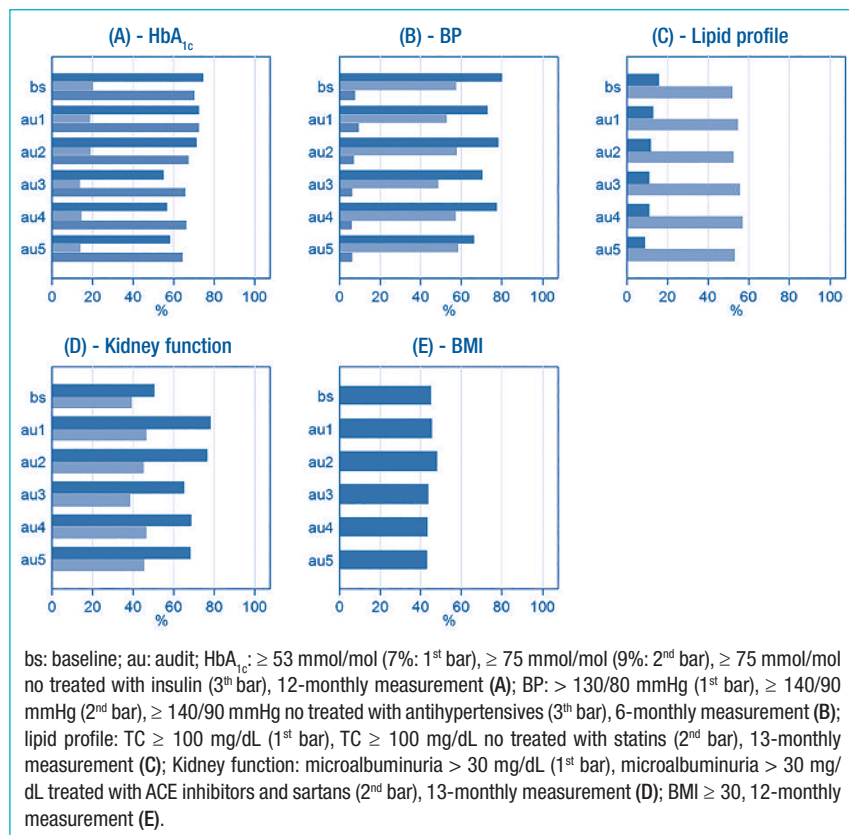
result demonstrated a promising effect towards lifestyle issues, which were not effectively reached by prior corrective

attempt^{8,27}.

On this regard, smoking habits were not modified by the audit cycles. As confirmed

FIGURE 2.

Intermediate outcome indicators adherence over the 5-audit cycle.



by prior investigations, the absence of a more complex intervention in conjunction with a psychological support appears the most plausible explanation for these results. In fact, the smoking habit is often a lifetime issue, and a more extensive follow-up should be needed to collect reliable data with which to implement a long-term and proficient intervention²⁸.

Though there is room for improvement, these findings confirm that a cyclic patients' re-analysis could play an effective role in increasing the proper management of Patients with T2DM^{29,30}.

Almost all indicators, even if not significant, showed an ameliorating trend. Particularly, the improvement of outcome indicators concerning HbA_{1c}, BP and LDL-C sounds encouraging, because it implies a major awareness of those risk factors which can substantially modify the risk of cardiovascular complications of diabetes.

This study has some limitations. First, a cycle audit study was carried out according to pre-postintervention design without the use

of randomization and a control group. As a consequence, it cannot be fully excluded that regression towards mean and other clinical factors (ie, natural disease development and its seriousness) accounts for some of the quality improvements here reported. Second, although PCPs were instructed to include all consecutive patients who suffer from T2DM according to specific inclusion criteria, patients more prone to follow PCP's indications could have been preferentially selected. That is, the potential exists for selection bias. Nevertheless, given the magnitude of change for most indicators over the study period, regression towards mean and selection bias are unlikely to constitute the entire explanation for the overall improvement of patient's care. Third, the length of the available follow-up could not be sufficient in producing an adequate effect size on smoking habits, even if the improvement of the BMI-related indicators should be suggestive of a better lifestyle in a long-term fashion.

Conclusions

In spite of limitations, this study reveals that auditing PCPs may result in improved T2DM patient's management. Reassuringly, the diabetologist's audit simply refined the patients' care operated by solo PCPs. Nevertheless, the use of certain medications should be more carefully evaluated in patients with diabetes, so aiming at reducing the risk of cardiovascular complications and kidney failure.

Given the growing prevalence of T2DM in western countries, prevention of its related disorders could have a major effect on patients' well-being and healthcare costs. In the light of the additional room for improvement seen in the post-audit phase, further amends of the intervention program among PCPs should be considered pivotal for the future research.

Conflict of interests

The study was supported by GSK Italia which provided a research grant to the Italian College of General Practitioners (Società Italiana di Medicina Generale: SIMG). SIMG had full responsibility for the conduct of the study. Dr. Gerardo Medea and Dr. Umberto Valentini received a personal fee by SIMG for the coordination of clinical audits.

References

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. *Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth*. Diabetes Care 1999;22:345-54.
- King P, Peacock I, Donnelly R. *The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes*. Br J Clin Pharmacol 1999;48:643-8.
- Zimmet PZ. *The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography*. Diabetes Care 1995;18:1050-64.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. *Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes*. JAMA 2004;291:335-42.
- Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, et al. *Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002*. Ann Intern Med 2006;144:465-74.
- O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. *Diabetes performance measures: current*

- status and future directions.* Diabetes Care 2011;34:1651-9.
- 8 Landon BE, Hicks LS, O'Malley AJ, et al. *Improving the management of chronic disease at community health centers.* N Engl J Med 2007;356:921-34.
 - 9 Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et al. *Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback.* Qual Saf Health Care 2006;15:433-6.
 - 10 Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, et al. *Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries.* Diabetes Care 2002;25:1933-9.
 - 11 McCraw WM, Kelley PW, Righero AM, et al. *Improving compliance with diabetes clinical practice guidelines in military medical treatment facilities.* Nurs Res 2010;59:S66-74.
 - 12 Wheatland B, Porter C, Gilles M, et al. *Initiating a PDSA cycle - improving management of diabetes in rural WA.* Aust Fam Physician 2006;35:650-2.
 - 13 Porter C, Greenfield C, Larson A, et al. *Improving GP diabetes management - A PDSA audit cycle in Western Australia.* Aust Fam Physician 2009;38:939-44.
 - 14 Lainscak M. *Implementation of guidelines for management of heart failure in heart failure clinic: effects beyond pharmacological treatment.* Int J Cardiol 2004;97:411-6.
 - 15 Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, et al. *Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population.* Eur Heart J 2002;23:1867-76.
 - 16 Basevi V, Di Mario S, Morciano C, et al. *Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011.* Diabetes Care 2011;34(Suppl. 1):S11-S61.
 - 17 De Micheli AML. *Gli standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Uno strumento di riferimento e lavoro. Aggiornamento e formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche.* Rivista SIMG 2010.
 - 18 O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Rush WA, et al. *Impact of electronic health record clinical decision support on diabetes care: a randomized trial.* Ann Fam Med 2011;9:12-21.
 - 19 Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, et al. *An intervention to overcome clinical inertia and improve diabetes mellitus control in a primary care setting: improving primary care of African Americans with diabetes (IPCAAD) 8.* Arch Intern Med 2006;166:507-13.
 - 20 Montori VM, Dinneen SF, Gorman CA, et al. *The impact of planned care and a diabetes electronic management system on community-based diabetes care: the Mayo Health System Diabetes Translation Project.* Diabetes Care 2002;25:1952-7.
 - 21 Meigs JB, Cagliero E, Dubey A, et al. *A controlled trial of web-based diabetes disease management: the MGH diabetes primary care improvement project.* Diabetes Care 2003;26:750-7.
 - 22 Peterson KA, Radosevich DM, O'Connor PJ, et al. *Improving diabetes care in practice: findings from the TRANSLATE trial.* Diabetes Care 2008;31:2238-43.
 - 23 Grant RW, Wald JS, Schnipper JL, et al. *Practice-linked online personal health records for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.* Arch Intern Med 2008;168:1776-82.
 - 24 Crosson JC, Stroebel C, Scott JG, et al. *Implementing an electronic medical record in a family medicine practice: communication, decision making, and conflict.* Ann Fam Med 2005;3:307-11.
 - 25 Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. *Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study.* BMJ 2009;338:a2752.
 - 26 Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients.* Circulation 2009;120:1598-605.
 - 27 McDermott RA, McCulloch BG, Campbell SK, et al. *Diabetes in the Torres Strait Islands of Australia: better clinical systems but significant increase in weight and other risk conditions among adults, 1999-2005.* Med J Aust 2007;186:505-8.
 - 28 Haug S, Meyer C, Ulbricht S, et al. *Need for cognition as a predictor and a moderator of outcome in a tailored letters smoking cessation intervention.* Health Psychol 2010;29:367-73.
 - 29 Gannon M, Qaseem A, Snow V. *Community-based primary care: improving and assessing diabetes management.* Am J Med Qual 2010;25:6-12.
 - 30 Tan F, Liew SF, Chan G, et al. *Improving diabetes care in a public hospital medical clinic: report of a completed audit cycle.* J Eval Clin Pract 2011;17:40-4.

Rapporto Osservasalute: la sanità pubblica tra vecchie e nuove sfide

Walter Ricciardi, Alessandro Solipaca

Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane

La sanità pubblica si trova ad affrontare ormai da anni due grandi sfide tra loro concorrenti: il controllo della spesa e il miglioramento della salute degli italiani. Dal lato della spesa deve rispettare i vincoli di finanza pubblica e fronteggiare l'aumento dei costi connessi all'innovazione tecnologica che in questo settore è di importanza strategica per il miglioramento delle condizioni di salute. Quanto alla seconda sfida, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è addirittura vittima dei risultati lusinghieri conseguiti nel corso degli anni in termini di sopravvivenza, grazie ai quali si trova a occuparsi di una popolazione sempre più fragili a causa del suo costante invecchiamento.

Il quadro rappresentato è la sintesi di quanto riportato nel Rapporto Osservasalute, curato dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane che opera nell'ambito di un progetto dell'Università Cattolica del "Sacro Cuore" di Roma.

Gli indicatori presentati nel Rapporto evidenziano che la spesa sanitaria pubblica è ormai sotto controllo e che il SSN è riuscito a bloccare la tradizionale dinamica espansiva, allineandosi alle limitate disponibilità finanziarie dello Stato. Nel 2018, la spesa si è attestata a 115 miliardi di euro, pari al 6,5% del PIL, stabile rispetto al 2017. Il rapporto tra spesa e ricchezza continua a essere inferiore a quello della maggior parte dei Paesi Europei, come Regno Unito (7,8%) o Svezia (9,1%), per citarne alcuni dotati di un Sistema Sanitario pubblico (OCSE Health Statistics 2017).

L'ultimo dato su disavanzo relativo al 2017, mette in luce che, escludendo dai ricavi le "risorse aggiuntive da bilancio regionale" e sottraendo gli utili conseguiti da singole aziende, il deficit ammonta a circa 1,102

miliardi di euro, in linea con quanto registrato nel triennio precedente. In altre parole, le Regioni riescono ormai a far fronte, quasi completamente, alla spesa corrente con il finanziamento che gli viene assegnato con il Fondo sanitario.

Passando alla seconda sfida, quella del miglioramento delle condizioni di salute degli italiani, i dati presentati nel Rapporto testimoniano che la sopravvivenza continua, seppur lievemente, ad aumentare, ma non migliorano le condizioni patologiche per le quali è forte il ruolo della prevenzione e degli stili di vita. In particolare, andamenti non positivi si riscontrano per alcune patologie tumorali causate dalle abitudini al fumo, dalle condizioni di obesità, dalla scarsa adesione ai programmi di screening. Nel periodo 2000-2016, risultati negativi si osservano per il cancro al colon per gli uomini e per il tumore del polmone femminile la cui incidenza risulta in continua crescita in tutte le fasce di età indistintamente in tutte le aree del Paese, soprattutto nelle tendenze più favorevoli si riscontrano per il tumore della cervice uterina e per il tumore del polmone maschile, per i quali la riduzione di incidenza è omogenea su tutto il territorio e in tutte le fasce di età.

Alla luce delle evidenze appena rappresentate, è chiaro che un forte impegno da parte del SSN dovrà essere indirizzato alla promozione di stili di vita salutari e verso la prevenzione. I dati presenti nel Rapporto suggeriscono che c'è molta strada da percorrere, infatti si osserva che l'abitudine al fumo non tende a diminuire, sono ancora circa 10 milioni e 370 mila i fumatori in Italia nel 2017, poco più di 6 milioni e 300 mila uomini e poco più di 4 milioni e

70.000 donne, pari al 19,7% della popolazione adulta. La prevalenza di consumatori a rischio di alcol, nel 2017, è pari al 23,6% per gli uomini e all'8,8% per le donne, stabile rispetto al 2016 sia a livello nazionale che regionale. Un dato molto preoccupante è quello relativo al consumo a rischio di alcol tra i giovanissimi, tra gli 11-17 anni di età, che si attesta al 18,4% (maschi 21,7%; femmine 14,6%) e non si rilevano, a livello nazionale, differenze statisticamente significative rispetto al 2016.

Un altro fattore di rischio per la salute che non accenna a diminuire è quello legato all'eccesso di peso, infatti si conferma che più di un terzo della popolazione di età 18 anni e oltre (35,4%) è in sovrappeso, mentre poco più di una persona su dieci è obesa (10,5%); complessivamente, il 45,9% dei soggetti in età adulta è in eccesso ponderale, senza variazioni significative rispetto al 2016. Anche per questo aspetto, l'allarme maggiore per il futuro ci viene dal dato sui bambini e gli adolescenti, tra i quali le prevalenze di sovrappeso e obesità è pari al 24,2%, fenomeno è più diffuso tra i maschi (27,3% dei maschi vs 20,8% delle femmine).

Il problema dell'eccesso di peso, oltre che un problema di alimentazione, è molto legato all'attività fisica, le persone che praticano uno o più sport nel tempo libero sono il 33,9% della popolazione, pari a circa 20 milioni. Tra questi, il 24,8% si dedica allo sport in modo continuativo, mentre il 9,1% in modo saltuario. Positivo il dato di lungo periodo che evidenzia un aumento della propensione alla pratica sportiva in modo continuativo (dal 19,1% del 2001 al 24,8% del 2017).

Sul fronte della prevenzione, in particolare

sull'adesione ai programmi di screening, i risultati positivi sull'incidenza del carcinoma uterino sono in parte dovuti alla crescita, osservata tra il 2008 al 2017, della copertura dello screening per il tumore della cervice nell'ambito di programmi organizzati. Mentre, i dati preoccupanti sull'aumento dell'incidenza dei casi di tumore al colon tra gli uomini devono far riflettere sulla bassa copertura nazionale dello screening per il tumore del colon-retto. Nel periodo 2014-2017 risulta, infatti, che solo il 45% della popolazione target riferisce di essersi sottoposta a scopo preventivo per la diagnosi precoce dei tumori colorettali, percentuale lontana da quella attesa.

Come anticipato, l'invecchiamento della popolazione è la causa principale dell'aumento della prevalenza delle patologie croniche. Gli indicatori epidemiologici presentati nel Rapporto, relativi alla popolazione assistita dai medici di medicina generale (MMG) aderenti al network Health Search (HS), evidenziano che dal 2012-2017 si è osservato un aumento generalizzato delle persone con cronicità. In particolare, la prevalenza di pazienti con ipertensione arteriosa è passata dal 28 al 30,5% della popolazione, quella con ictus ischemico dal 3,5 al 4,6%, le persone affette da diabete mellito tipo 2 sono aumentate dal 7,5 all'8% della popolazione, quelle con asma bronchiale dal 6,5 all'8,4% e le persone con disturbi della tiroide sono passate, nel corso del periodo considerato, dal 12,5 al 16%.

Un altro elemento di criticità che emerge riguarda la qualità degli anni di vita degli anziani, infatti dal confronto internazionale si evince che il vantaggio di sopravvivenza sperimentato nel nostro Paese, viene ridimensionato quando si considera la speranza di vita senza limitazioni funzionali. In Italia, un uomo di 65 anni può sperare di vivere senza limitazioni solo 10,4 dei 19,4 anni che gli restano mediamente da vivere (15,1 anni in Svezia e 11,5 in Germania).

Le donne di 65 anni possono sperare di vivere senza limitazioni 10,1 anni dei 22,9 complessivi di sopravvivenza (16,6 anni in Svezia e 12,4 in Germania).

La complessità con la quale si sviluppano i fenomeni richiede, non solo la conoscenza della realtà attuale, ma anche la capacità di prospettare i loro andamenti futuri, per pianificare interventi tempestivi e non dettati dalla contingenza degli eventi. Molte delle dinamiche dei fenomeni sanitari dipendono dagli scenari demografici, si pensi alla domanda di cure da parte dei malati cronici o a quella di assistenza proveniente dai gruppi di popolazione più vulnerabili.

Il Rapporto Osservasalute ha dedicato un capitolo agli scenari futuri, dal quale emergono alcuni elementi da tenere in considerazione. Partendo dalla cronicità, nell'ipotesi di invarianza della prevalenza dei malati per classe di età, per il solo effetto dell'aumento dei contingenti di persone anziane, ci si attende, nel 2028, un numero di malati cronici che salirà a oltre 25 milioni (un milione in più rispetto a oggi), mentre i multi-cronici saranno circa 14 milioni (oggi sono circa 12,5 milioni). Tale dinamica comporterà una crescita della spesa per i prossimi 10 anni di circa 4 miliardi, in generale, la spesa sanitaria pubblica, nelle proiezioni di medio-lungo termine, si attesterà attorno ai 140 miliardi di € nel 2030.

L'invecchiamento della popolazione porterà con sé anche un aumento delle fragilità, in particolare quelle legate alla non autosufficienza. Le proiezioni effettuate non sono rassicuranti, infatti, nella classe di età 65-74 anni le persone non in grado di prendersi cura di se saliranno, nel 2028, a quasi 1,5 milioni (200 mila in più rispetto al 2016). Gli anziani che non saranno in grado di compiere le azioni strumentali alla vita quotidiana (ad es. usare il telefono, prendere le medicine, gestire le risorse economiche, preparare i pasti, fare la spesa) saranno circa 3,7 milioni nel 2028 (un milione in più rispetto al 2016).

In conclusione, la dinamica della spesa e del rientro dal debito osservato negli ultimi dieci anni è stato conseguito nonostante la pressione sul sistema prodotta dall'invecchiamento della popolazione, dai costi indotti dal progresso tecnologico e dalle forme di deprivazione socio-economica frutto della persistente crisi economica. Tuttavia, il risanamento della spesa è stato ottenuto, in parte, attraverso la contrazione delle prestazioni erogate e con la diminuzione del personale sanitario. Tali evidenze lasciano prevedere che le politiche di contenimento attuate negli anni scorsi stiano esaurendo le proprie potenzialità e che per il futuro saranno necessarie più risorse e nuove strategie basate su modelli organizzativi più adeguati.

Più risorse saranno necessarie per offrire cure più efficaci con l'introduzione nei LEA delle prestazioni che incorporino tutta l'innovazione tecnologica maturata nel corso degli ultimi anni. Inoltre, come ampliamento documentato, l'invecchiamento della popolazione aumenta la domanda di assistenza da parte di persone non autosufficienti. Per tale categorie di persone, attualmente, in Italia si impegna solo l'1,7% del PIL, contro il 2% dei Paesi UE-28, con punte del 4,7% in Norvegia, 3,2% in Svezia e 2,3% in Germania e Svizzera.

Sul fronte dei nuovi modelli organizzativi, questi dovranno essere finalizzati al miglioramento del quadro clinico e dello stato funzionale della popolazione, alla minimizzazione della sintomatologia, alla prevenzione della disabilità e al miglioramento della qualità di vita. Per questi obiettivi risulta essenziale definire nuovi percorsi assistenziali in grado di prendere in carico il paziente nel lungo termine, prevenire e contenere la disabilità e garantire la continuità assistenziale e l'integrazione degli interventi socio-sanitari.

Impatto epidemiologico delle cronicità e relativi costi sanitari in Medicina Generale: il contributo al *Rapporto Osservasalute 2018*

Claudio Cricelli¹, Gerardo Medea², Damiano Parretti³, Franco Paolo Lombardo⁴, Pierangelo Lora Aprile⁵, Francesco Lapi⁶, Iacopo Cricelli⁶, Ettore Marconi⁶

¹ Presidente, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze; ² Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale Ricerca; ³ Responsabile nazionale SIMG Area Cardiovascolare, Macroarea della Cronicità, Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale della Scuola di Alta Formazione; ⁴ Responsabile Settore Pneumologia, Macroarea Cronicità SIMG; ⁵ Responsabile nazionale SIMG Area Cure Palliative e Terapia del Dolore, Macroarea della Fragilità, Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Segretario Scientifico; ⁶ Health Search, SIMG

Il Rapporto

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane, nato su iniziativa dell'Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, da ormai più di 15 anni fotografa lo stato di salute della popolazione italiana. L'Osservatorio coinvolge un network di oltre 230 ricercatori provenienti da Università, Istituzioni pubbliche nazionali, regionali e aziendali, nonché da Società Scientifiche nazionali, tra cui la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. Tale Osservatorio nasce in seguito alla riforma per regionalizzare il Servizio Sanitario Nazionale ed è stato costituito per monitorare l'impatto della devoluzione sulle condizioni di salute nelle diverse Regioni. Tutto ciò si traduce nel prodotto principale dell'Osservatorio, il *Rapporto Osservasalute*, che si pone l'obiettivo di analizzare il Sistema Sanitario Nazionale a 360°, focalizzandosi su aspetti legati alle attività, alle risorse economiche e ai bisogni di salute della popolazione. Recentemente è stata resa disponibile al pubblico la XVI edizione del *Rapporto Osservasalute* (2018). Anche quest'anno, a conferma del forte legame tra l'Osservatorio Nazionale e la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, quest'ultima ha messo a disposizione diverse analisi derivanti dai dati raccolti attraverso *Health Search*. Tali analisi hanno permesso di tracciare e comprendere il comportamento dei medici di medicina

generale (MMG), l'impatto epidemiologico, nonché i costi implicati alla gestione delle cronicità nella Medicina Generale.

Dalla cronicità alla sfida sulla multicronicità

A oggi, circa l'80% dei costi in Sanità è assorbito dalla cronicità, che rappresenta quindi il vero grande problema di tutti i Paesi industrializzati¹.

Appare evidente che per proteggere e promuovere il diritto di tutti al più alto livello di salute raggiungibile sono necessari strumenti che migliorino la governance dei sistemi sanitari e sviluppino e potenzino i sistemi informativi e gestionali dei dati, favorendo il monitoraggio della governance stessa. La dimensione che sta assumendo ormai la cronicità necessita di una svolta del sistema di tutela statale verso un incre-

mento e un potenziamento del Sistema di Cure Primarie.

Tali considerazioni derivano dal fatto che gli obiettivi di cura per un paziente affetto da cronicità non possono rivolgersi alla sua guarigione, ma piuttosto dovrebbero puntare a migliorarne il quadro clinico e la funzionalità globale, ridurne e prevenirne le disabilità, oltre a diminuirne la sintomatologia. Per rispondere a questa nuova esigenza di salute il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) ha posto le basi per un'appropriate ed equa gestione della cronicità, sviluppando il Piano Nazionale della Cronicità (PNC)². Il PNC riconosce come pilastro portante il Sistema di Cure Primarie, individuando nel MMG il protagonista al centro della "rete di servizi sanitari". Inoltre, il PNC individua come modello di elezione il *Chronic Care Model Innovative*, il quale pone al centro le cure territoriali e domiciliari integrate.

FIGURA 1.

Prevalenza (valori per 100) di pazienti con multicronicità assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search per genere, anni 2012-2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).

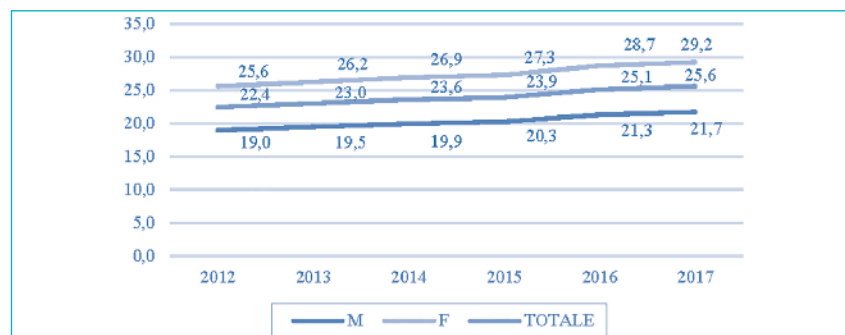


TABELLA 1.

Frequenza di combinazioni di multicronicità (valori assoluti e valori per 100) tra i pazienti assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search, anno 2017.

Combinazioni di patologie concomitanti	N	%
2 patologie		
• Ipertensione-osteoartrosi	39.524	28,0
• Ipertensione-tiroide	23.043	16,3
• Ipertensione-diabete	15.661	11,1
• Osteoartrosi-tiroide	11.214	7,9
• Ipertensione-asma	7.971	5,6
• Altre combinazioni	43.692	31,0
3 patologie		
• Ipertensione-osteoartrosi-tiroide	15.172	20,6
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi	9.841	13,4
• Ipertensione-osteoartrosi-ictus	5.190	7,0
• Ipertensione-diabete-tiroide	4.067	5,5
• Ipertensione-osteoartrosi-asma	4.060	5,5
• Altre combinazioni	35.352	48,0
4 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-tiroide	3.857	12,4
• Ipertensione-osteoartrosi-ictus-tiroide	2.447	7,9
• Ipertensione-osteoartrosi-asma-tiroide	2.253	7,3
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche	1.956	6,3
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus	1.926	6,2
• Altre combinazioni	18.549	59,9
5 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-tiroide	811	8,0
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche-tiroide	700	6,9
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-asma-tiroide	612	6,0
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche	579	5,7
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-BPCO-tiroide	423	4,2
• Altre combinazioni	7.060	69,3
6 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-tiroide	244	8,5
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche-BPCO-tiroide	169	5,9
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-scompenso	128	4,5
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-BPCO-asma-tiroide	127	4,4
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-BPCO-tiroide	125	4,4
• Altre combinazioni	2.076	72,4
7 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-scompenso-tiroide	59	10,4
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-BPCO-tiroide	53	9,3
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche-BPCO-asma-tiroide	50	8,8
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche-scompenso-BPCO-tiroide	48	8,4
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-scompenso-BPCO	41	7,2
• Altre combinazioni	319	56,0
8 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-scompenso-BPCO-tiroide	23	26,7
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ischemiche-scompenso-BPCO-asma-tiroide	16	18,6
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-BPCO-asma-tiroide	13	15,1
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-ischemiche-scompenso-BPCO-asma	12	14,0
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-scompenso-BPCO-asma-tiroide	10	11,6
• Altre combinazioni	12	14,0
9 patologie		
• Ipertensione-diabete-osteoartrosi-ictus-scompenso-asma-ischemiche-BPCO-tiroide	8	100,0

Da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018.

Lo strumento per garantire appropriatezza ed efficacia dell'assistenza in tale modello organizzativo è costituito dai Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) che contestualizzano a livello territoriale le Linee Guida per ogni data patologia.

Tali strumenti, analogamente alle Linee Guida, non possono però tenere in considerazione la presenza contemporanea di più patologie croniche, definita multicronicità. Per rispondere a questa problematica si dovrebbe far riferimento al Piano Assistenziale Individualizzato che tiene conto delle peculiarità cliniche e sociali di ogni singolo paziente cronico.

In relazione al tema delle multicronicità, si sta progressivamente osservando un crescente aumento del problema della politerapia, con le relative implicazioni (eventi avversi, incremento di un uso inappropriato, nonché di riduzione dell'aderenza al trattamento).

In tal senso, il MMG si trova a dover affrontare una serie di problematiche causate dalla gestione di più prescrizioni derivanti da diversi specialisti³, dal processo di *deprescribing*, oltre a dover adoperarsi nel mantenere una certa continuità nella cura del paziente⁴. Tutto ciò si traduce in un incremento nel suo carico di lavoro⁵. Vi è pertanto la necessità per il MMG di dotarsi di strumenti professionali realizzati *ad hoc*, di facile utilizzo e in grado di identificare e gestire la presa in carico dei pazienti con multicronicità.

Inoltre, a seguito dell'incremento della spesa sanitaria, si è fatta sempre più pressante la necessità di strumenti di monitoraggio dell'appropriatezza clinica.

In tale contesto, l'*Health Search* (HS) *Intercontinental Marketing Statistics* (IMS) *Health Longitudinal Patient Database* (Health LPD) consente di tracciare i percorsi assistenziali dei MMG, attraverso la raccolta sistematica delle informazioni cliniche, e può essere impiegato per lo sviluppo di indicatori di performance assistenziale.

Lo strumento Health Search

Venendo incontro a questi bisogni, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie ha opportunamente favorito la diffusione dell'uso di una cartella informatica per la gestione dei pazienti e, a partire dal 1998, ha avviato il proprio centro

di ricerca denominato *Health Search*, con l'obiettivo di creare e gestire un database, denominato "HS-IQVIA Health LPD", utile alla raccolta di tutte le informazioni derivanti dalla pratica clinica quotidiana di un network di MMG volontari, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

L'obiettivo di strumenti come HS-IQVIA Health LPD è proprio quello di generare evidenze *real-world* in grado di descrivere lo stato di salute della popolazione e di indagare la potenziale associazione tra esiti non fatali delle malattie e i determinanti di salute ⁶.

Costi sanitari nella gestione della cronicità

Come evidenziato precedentemente, la gestione delle malattie croniche assorbe ormai circa l'80% dei costi sanitari. Numerosi studi hanno messo in luce una certa eterogeneità nei costi connessi alle cure primarie tra i vari MMG, dipendente da diversi fattori, quali età e genere degli assistiti, ma soprattutto dalle comorbidità presenti. A tal proposito, una corretta valutazione dei costi necessita di modelli di aggiustamento, denominati *case-mix*, che tengano conto di questi fattori e delle loro interconnessioni ⁷.

Tutto ciò permetterebbe di inquadrare e comprendere le ragioni e il costo della cura dei singoli pazienti, e anche le variazioni riscontrate tra medico e medico e gruppi di medici. Infatti, medici con spesa e assorbimento di risorse sanitarie sovrapponibili erogano prestazioni (e ottengono risultati di cura) non necessariamente comparabili (*case-mix bias*).

Strumenti di misurazione del *case-mix* per le cure primarie in Italia sono già in uso nel Veneto, il quale ha adottato l'*Adjusted Clinical Group System* della John Hopkins University ⁸, o il sistema *Chronic Related Group* adottato in Lombardia ⁹. Tali strumenti hanno però dei limiti, dei quali il principale risiede nel fatto che si basano sull'analisi dei database amministrativi (Schede di Dimissione Ospedaliera, Prestazioni specialistiche e ambulatoriali e Farmaceutica territoriale), che non consentono una valutazione della completa storia clinica del paziente e difficilmente valutano l'efficacia dei trattamenti erogati. Per tali ragioni la Società Italiana di

Medicina Generale e delle Cure Primarie in collaborazione con i ricercatori *Health Search* ha messo a punto e validato un modello, definito *Health Search Morbidity Index* (HSM-Index), completamente basato sui dati della Medicina Generale e che si è dimostrato in grado di spiegare la

variabilità nell'assorbimento di risorse sanitarie ¹⁰.

Il contributo

All'interno del *XVI Rapporto Osservasalute* (2018), la Società Italiana di Medicina

FIGURA 2.

Proporzione (valori per 100) di pazienti in politerapia tra i pazienti con multicronicità assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search per regione, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).

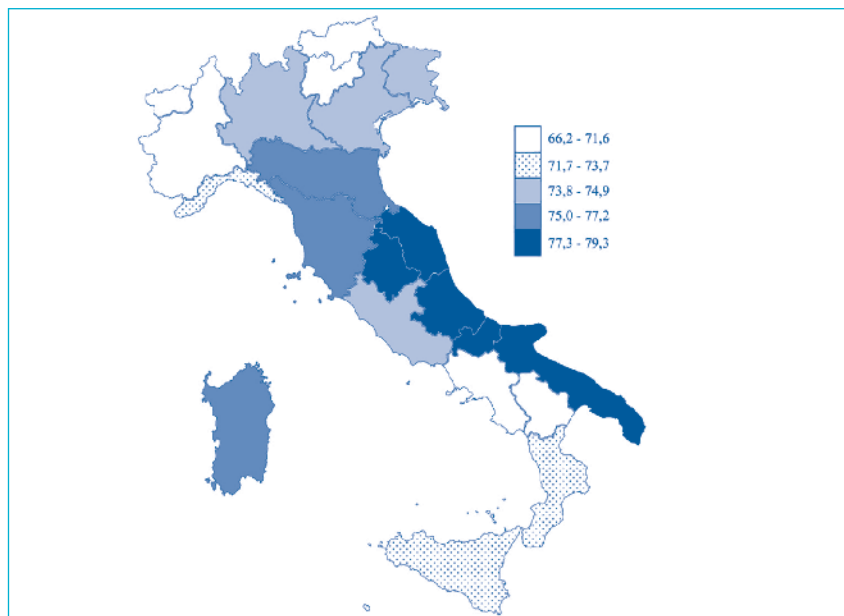


FIGURA 3.

Proporzione (valori per 100) di contatti con il medico di medicina generale dei pazienti con multicronicità assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search per regione, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).

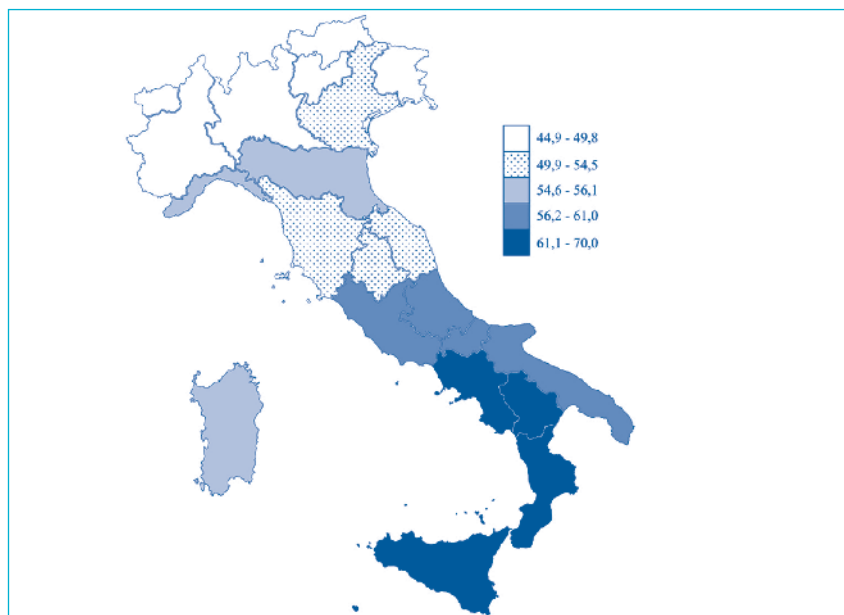


FIGURA 4.

Costo (valori in €) medio annuo grezzo e aggiustato mediante l'Health Search Morbidity Index dei pazienti assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search con almeno una patologia cronica per genere, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).

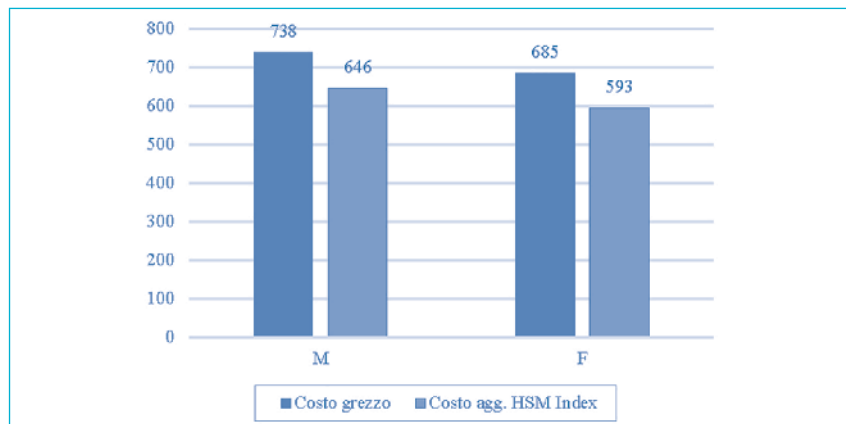
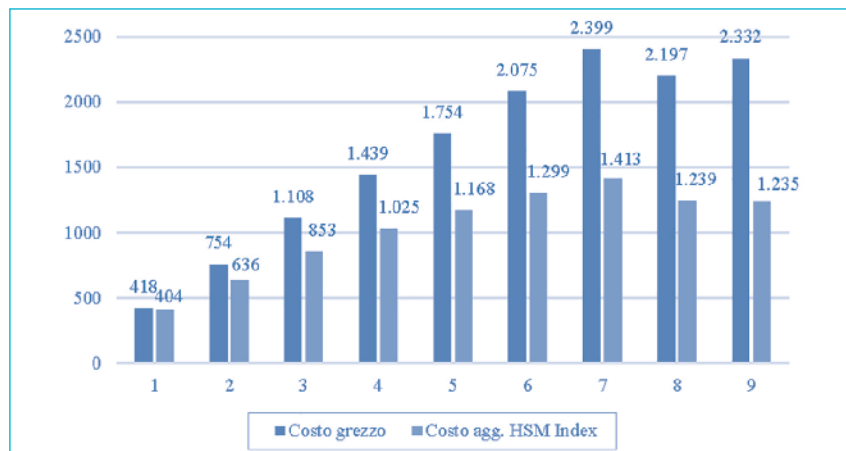


FIGURA 5.

Costo (valori in €) medio annuo grezzo e aggiustato mediante l'Health Search Morbidity Index dei pazienti assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search con almeno una patologia cronica per numero di patologie croniche, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).



Generale e delle Cure Primarie ha curato un capitolo dedicato al problema della cronicità in Medicina Generale intitolato *Impatto epidemiologico delle cronicità in Medicina Generale*. All'interno di questo capitolo, grazie all'analisi dei dati della Medicina Generale italiana contenuti nel database *Health Search*, sono riportate le stime di prevalenza delle patologie croniche a elevato impatto sociale.

Inoltre, è stata posta particolare attenzione al tema della multicronicità e del relativo assorbimento di prestazioni sanitarie all'interno della Medicina Generale del network *Health Search*.

La novità del Rapporto di quest'anno sono state la valutazione e la quantificazione dei costi sanitari nella Medicina Generale per la gestione della cronicità.

Le patologie croniche, sulle quali sono stati costruiti i relativi indicatori, comprendevano: ipertensione arteriosa, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito tipo 2, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma bronchiale, osteoartrosi, disturbi tiroidei (con l'eccezione dei tumori tiroidei).

Mediante l'analisi del database *Health Search* è stata stimata la prevalenza di

pazienti con multicronicità, definita dalla presenza di due patologie croniche, in carico alla Medicina Generale. Tale stima è risultata in crescita dal 2012 (22,4%) al 2017 (25,6%), con una frequenza maggiore nel genere femminile (29,2%) rispetto a quello maschile (21,7%) (Fig. 1). La combinazione di patologie croniche (almeno 2 patologie concomitanti) più frequenti nel 2017 è stata ipertensione e osteoartrosi (28,0%), seguita da ipertensione e disturbi tiroidei (16,3%) e da diabete tipo 2 e ipertensione (11,1%). Nel gruppo di pazienti con tre patologie concomitanti la combinazione più frequente è stata ipertensione, osteoartrosi e disturbi tiroidei (20,6%), a cui si aggiunge il diabete tipo 2 nei soggetti con quattro patologie (Tab. I).

In generale, emergeva come il 73,7% dei soggetti del network *Health Search* con almeno due patologie croniche concomitanti risultasse in politerapia farmacologica, cioè con cinque o più farmaci differenti. Tale quota risultava anche più elevata per alcune Regioni (Fig. 2).

Infine, i pazienti con multicronicità, nel 2017 hanno generato il 56,9% dei contatti con il MMG a livello nazionale, con stime più elevate nelle Regioni meridionali (Fig. 3).

Per quanto concerne i costi sanitari derivanti dalla gestione delle cronicità in Medicina Generale, questi sono stati stimati per i pazienti affetti da almeno una delle patologie sopra elencate e anche per le singole patologie prese in esame.

Inoltre, sono stati riportati come costo medio-annuo, "grezzo", cioè derivante dalla somma di tutti i costi sostenuti dal SSN, e come valore "aggiustato" mediante l'HSM-Index; sia per l'intera popolazione italiana assistita dai MMG del network *Health Search* che per quella delle singole Regioni. Quello che emergeva mediante l'analisi del database *Health Search* è che, al 2017, il costo medio annuo grezzo della popolazione affetta da almeno una patologia cronica tra quelle in esame risultava pari a 708 €; tale costo si riduceva a 632 € mediante aggiustamento per l'HSM-Index (Fig. 4).

Considerando il numero delle patologie croniche emergeva un chiaro aumento dei costi in relazione al numero di cronicità. Tuttavia, tali costi si riducevano molto in seguito ad aggiustamento per HSM-Index (da 418 € per il costo grezzo si passava a

404 € per i pazienti con una sola patologia cronica, e da 2.399 € si passava a 1.413 € per i pazienti con sette patologie croniche concomitanti) (Fig. 5).

Analizzando i costi dei pazienti cronici a livello regionale, sono emerse delle differenze anche dopo aggiustamento HSM-Index.

Mettendo a confronto i dati regionali con il costo medio nazionale grezzo (708 €), solo l'Umbria mostrava un costo medio superiore rispetto al dato nazionale (732 € vs 708 €). Questo a conferma del fatto che la Regione di residenza influisce sulla variabilità dei costi della cronicità. Aggiustando il dato nazionale per l'HSM-Index e confrontandolo con il dato nazionale aggiustato (632 €) anche altre Regioni mostravano dei costi superiori al valore nazionale (Fig. 6).

Utilizzando lo stesso approccio, è stato possibile stimare i costi associati ai pazienti affetti da specifiche patologie. Da tale analisi è emerso che i pazienti con scompenso cardiaco generano il costo medio annuo maggiore (valore aggiustato per l'HSM-Index: 1.116 €), seguiti da quelli con malattie ischemiche del cuore (1.014 €), con BPCO (992 €) e con diabete mellito tipo 2 (969 €) (Fig. 7).

Infine, nel *Rapporto* sono riportate anche differenze nei costi relativi a ogni singola patologia cronica tra le varie Regioni italiane.

Bibliografia

- European Commission's Directorate-General for Economic and Financial Affairs and the Economic Policy Committee (Ageing Working Group). *Joint report on health care and long-term care systems & fiscal sustainability*. Institutional Papers 2016;37.
- Ministero della Salute. *Piano nazionale della cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano 2016*.
- Duerden M, Avery T, Payne R. *Polypharmacy and medicines optimisation*. King's Fund 2013.
- Gallagher P, Baeyens J-P, Topinkova E, et al. *Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries*. Age Ageing 2009;38:603-6.
- Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, et al.

FIGURA 6.

Costo (valori in €) medio annuo grezzo e aggiustato mediante l'Health Search Morbidity Index dei pazienti assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search con almeno una patologia cronica per regione e confronto con il dato nazionale, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).

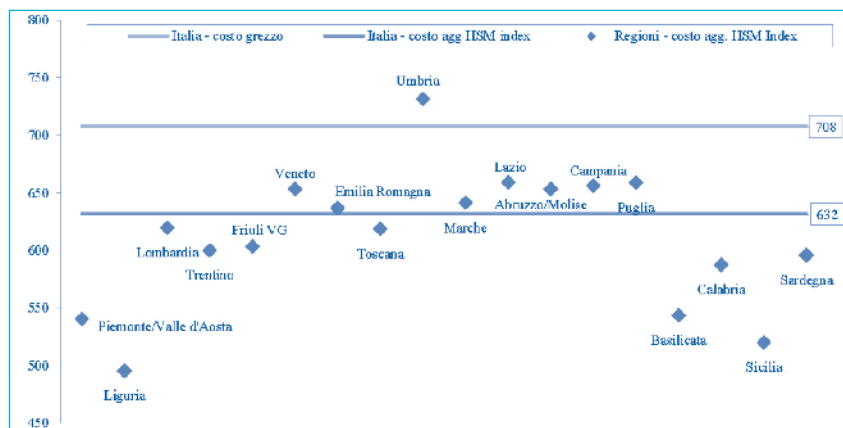
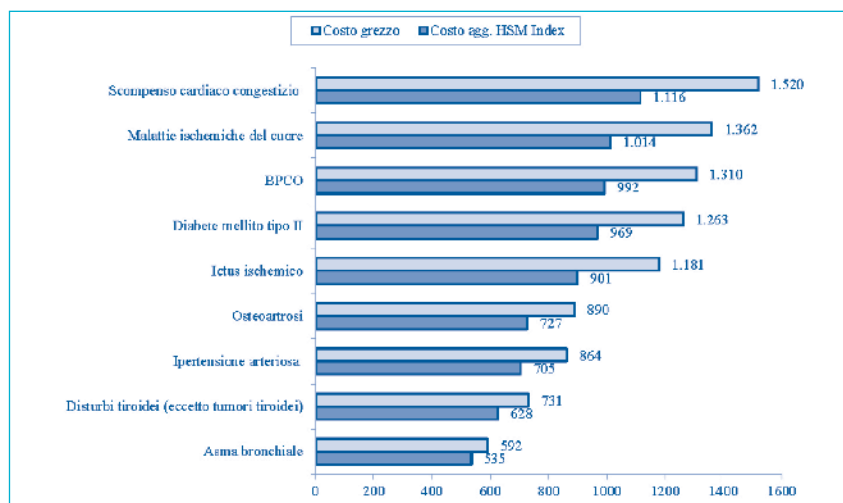


FIGURA 7.

Costo (valori in €) medio annuo grezzo e aggiustato mediante l'Health Search Morbidity Index dei pazienti assistiti dai medici di medicina generale aderenti al network Health Search per singola patologia dei pazienti, anno 2017 (da HS-IQVIA Health LPD. Anno 2018).



Managing patients with multimorbidity in primary care. BMJ 2015;350:176.

- Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases*. J Public Health Med 2003;25:254-7.
- Sullivan CO, Omar RZ, Ambler G, et al. *Case-mix and variation in specialist referrals in general practice*. Br J Gen Pract 2005;55:529-33.
- Il Progetto ACG nella Regione del Veneto. Disponibile sul sito: <http://acg.regione.veneto.it>.
- Il modello Lombardo per la presa in carico. Disponibile sul sito: https://dati.lombardia.it/stories/s/Modello-lombar-do-per-la-presa-in-carico_20180222/ya5j-7avn.
- Lapi F, Bianchini E, Cricelli I, et al. *Development and validation of a score for adjusting health care costs in general practice*. Value Health 2015;18:884-95.

Ecografia e Medicina Generale: la Scuola di Alta Formazione SIMG

Italo Paolini

SIMG Formazione ecografica

Introduzione

Il cambiamento della Società comporta una trasformazione reale della Medicina Generale e questo rende indispensabile un impegno formativo verso l'acquisizione di nuove competenze e modelli professionali. Proprio in queste settimane è in corso di definizione il "core curriculum" della Medicina di Famiglia italiana e nella presentazione dello stesso, da parte del Presidente SIMG Claudio Cricelli, si afferma: "Questo processo include la ricerca scientifica, gli strumenti di management e organizzazione professionale e di conoscenza dei sistemi di sanità pubblica. Senza dimenticare gli **strumenti diagnostici di primo livello**. I medici di famiglia devono essere in grado di fare diagnosi molto avanzate, un tempo considerate proprie solo degli specialisti, spaziando dall'elettrocardiogramma, al doppler, all'ecografia addominale fino all'esame dell'occhio e dell'orecchio. La sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale può essere garantita solo dal trasferimento della presa in carico e della diagnostica avanzata alla Medicina di Famiglia, che ha tutte le competenze per farsene carico".

In questi anni la nostra Società scientifica ha realizzato diverse iniziative formative residenziali per lo sviluppo della diagnostica avanzata, e in particolare della diagnostica ecografica, in Medicina Generale. Lo scenario è caratterizzato da alcuni elementi che rendono ineludibile lo sviluppo, il potenziamento e la definizione precisa di questo percorso formativo in quanto:

- lo sviluppo tecnologico ha condotto a una maggiore disponibilità di ecografi di buona qualità, dimensioni contenute e con costi di acquisto ridotti;
- la crescente richiesta di esami ecogra-

- fi, nella pratica professionale, evidenzia una necessità formativa specifica;
- l'aumento e le prospettive di maggiore organizzazione professionale degli studi dei medici di medicina generale (MMG);
- le esigenze dei MMG in formazione che non possono fare a meno di inserire la conoscenza della pratica ecografica nel loro futuro professionale.

Quale formazione per quali competenze ecografiche

L'introduzione della pratica ecografica nelle competenze professionali del MMG richiede la definizione precisa degli obiettivi da raggiungere.

Vi sono fondamentalmente due percorsi che hanno in comune lo strumento ecografico, ma che divergono profondamente nella componente del percorso formativo e nelle ricadute professionali:

- **l'acquisizione di una competenza ecografica completa** che, alla fine di un percorso formativo teorico-pratico di durata medio-lunga, conduca all'acquisizione di competenze che consentano l'esecuzione e la refertazione di un esame tecnicamente ed eticamente valido. L'esecuzione di questo tipo di esame, spesso impegnativa e di durata variabile, non può, generalmente, essere effettuata durante l'orario di ambulatorio ma necessita di tempo specificamente dedicato. È proprio del MMG con interesse particolare (*GP with special interest*) per la metodica ecografica nei suoi diversi campi di applicazione dedicati;
- **l'acquisizione delle competenze ecografiche necessarie per rispondere a specifici quesiti diagnostici**, propri della figura professionale del

MMG, a completamento della valutazione clinico-anamnestica, da eseguire in tempi compatibili con la normale attività. Il percorso formativo è orientato agli specifici quesiti professionali; è di minor durata ed impegno, ma con grandi ricadute all'interno di una professione che, senza un aumento del livello diagnostico praticabile direttamente da parte del MMG, si trova attualmente costretta a demandare l'intervento di altre figure professionali nella maggioranza delle situazioni cliniche di sua pertinenza.

Abbiamo definito tale valutazione ecografica di competenza specifica della Medicina Generale, come "**visita ecointegrata**", distinguendola nettamente dalla competenza ecografica derivante dal diverso percorso formativo del MMG con interesse particolare dedicato al settore ecografico.

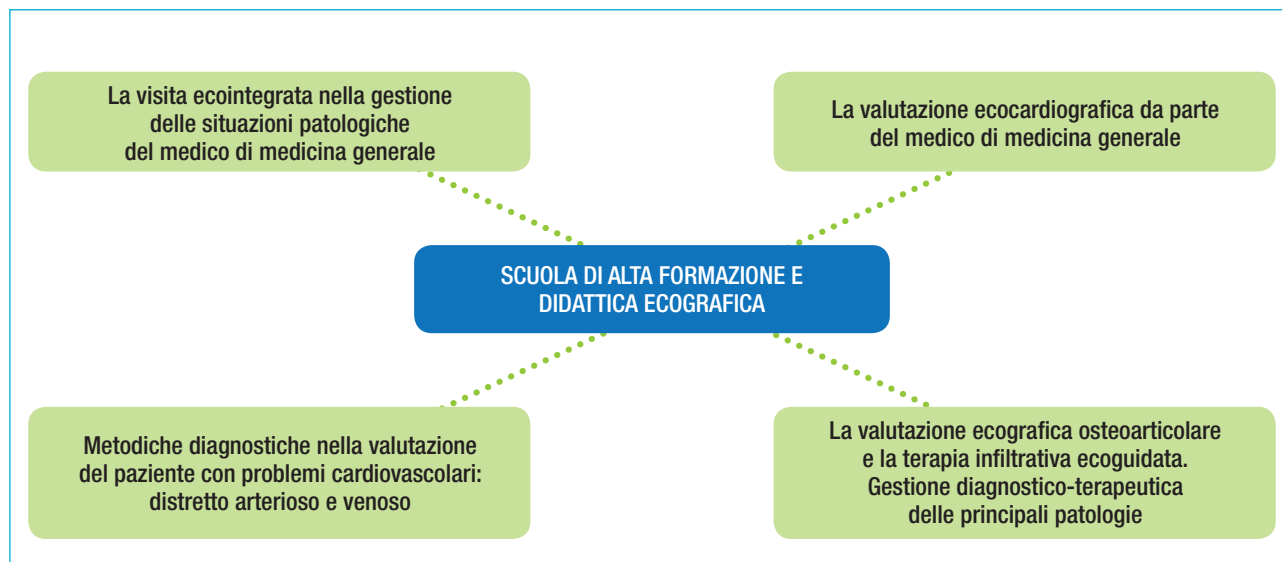
La visita ecointegrata è inquadrabile nel settore dell'ecografia "point of care ultrasound" (POCUS) e riprende il concetto di "ecofonendoscopia" introdotto nel 2004 nel corso di una conferenza ospitata dall'*American Institute of Ultrasound in Medicine* (AIUM) con la partecipazione di rappresentanti di 19 organizzazioni mediche, nella quale si concludeva: "il concetto di uno 'stetoscopio a ultrasuoni' si sta rapidamente spostando dalla teoria alla realtà".

Essa si riferisce a protocolli ecografici volti a dirimere contestualmente specifici quesiti clinici che, solitamente, rispondono a una domanda derivante dalla valutazione clinico-anamnestica tradizionale. Può essere eseguita dopo un periodo di addestramento relativamente breve finalizzato ad una ricaduta professionale limitata, ma rapida.

In generale, così come nella medicina d'urgenza e terapia intensiva l'ecografia ha

FIGURA 1.

Corsi di formazione della scuola di alta formazione SIMG relativi alla pratica ecografica.



rivoluzionato profondamente l'approccio diagnostico-terapeutico, è possibile pensare a una profonda revisione dell'approccio da parte della Medicina Generale, avendo a disposizione strumentazione e competenze necessarie.

In ogni caso sarà sempre fondamentale specificare e far comprendere al paziente la differenza tra l'ecointegrazione della visita tradizionale (risposta a specifico quesito clinico) e un esame ecografico completo, programmato e con adeguata refertazione. **L'ecointegrazione non è una scorciatoia, ma un uso parziale e finalizzato dello strumento ecografico in specifiche e ben definite situazioni cliniche** (Fig. 2).

Formazione Ecografica Scuola di Alta Formazione SIMG

Le attività didattiche previste nei corsi della scuola di alta formazione sono molteplici. Oramai, più del 50% delle ore previste nel programma scientifico dei corsi che vengono tenuti nella Scuola di Alta Formazione SIMG viene dedicato alla qualificazione di abilità pratiche attraverso prove dirette con strumenti tecnico diagnostici, eseguite su attori o su modelli appositamente realizzati nell'ambito dei principi e procedure della Medicina di Simulazione.

I corsi in programmazione (Fig. 1) sono riassumibili nei seguenti:

- corsi per l'acquisizione delle competenze teorico-pratiche necessarie per l'esecuzione della visita ecointegrata nel setting specifico della Medicina di Famiglia italiana. **I corsi prevedono non solo acquisizione di competenze ecografiche per gli specifici quesiti clinici, ma anche e soprattutto, l'inquadramento delle informazioni desunte dall'esame ecografico nella gestione diagnostico-terapeutico delle diverse condizioni patologiche;**
- corsi finalizzati alla valutazione ecocardiografica da parte del MMG. Lo sforzo è quello di enucleare dall'esame ecocardiografico completo, di grande complessità nella sua versione specialistica, gli aspetti di interesse precipuo per il medico di famiglia e relativi alle patologie di sua pertinenza. Anche qui si privilegia la risposta a specifici quesiti diagnostici identificando i bersagli di una valutazione ecocardiografica finalizzata.

Vi è liquido nel cavo pericardico? Un versamento pleurico? Una discrepanza tra ventricolo destro e sinistro? Ci sono segni di una ridotta funzione sistolica? È presente un'ipertrofia ventricolare sinistra? C'è una dilatazione a livello della radice aortica? Tutte domande che possono trovare risposta con adeguata formazione ecocardiografica.

Ulteriori necessità formative riguardano i

MMG con interesse specifico e in quest'ottica i corsi realizzati e in corso di realizzazione riguardano:

- **ecografia nella valutazione dell'apparato muscolo-scheletrico (Progetto ERCOLE: Echo Related Course Over joint disease: Learning and Educational** per la gestione delle principali situazioni patologiche di interesse precipuo per il MMG. Particolarmente utile l'uso didattico, in questo corso, dei simulatori umani ecosensibili per le prove pratiche di infiltrazioni, ecoguidate e non, nei principali distretti articolari;
- **la valutazione del distretto vascolare arterioso e venoso** in Medicina Generale. Il corso di medicina vascolare tenutosi nei giorni 4 e 5 giugno 2019, presso la sede della Scuola di Alta Formazione della SIMG ha visto la partecipazione di 30 giovani medici in un percorso formativo molto articolato, impegnativo, ma al tempo stesso estremamente stimolante ed educativo. Il gradimento espresso dai partecipanti è stato molto alto e questo ci spinge a ripetere il corso arricchendolo e potenziandolo con nuove metodiche didattiche.

La Figura 1 riporta, in sintesi visiva, i corsi in programmazione, nell'ambito della scuola di alta formazione.

FIGURA 2.

Situazione/quesito clinico con supporto di "eointegrazione".



Bibliografia

¹ Greenbaum LD, Benson CB, Nelson LH III, et al. *Proceedings of the Compact Ultrasound Conference sponsored by the American Institute of Ultrasound in Medicine.* J Ultrasound Med 2004;23:1249-54.

² Alpert JS, Mladenovic J, Hellmann DB. *Should a hand-carried ultrasound machine become*

standard equipment for every internist? Am J Med 2009;122:1-3.

³ AIUM Ultrasound Practice Forum, 2010: point-of-care use of ultrasound. www.aium.org/advertising/2010Forum.pdf.

⁴ Manno E, Navarra M, Faccio L, *Deep impact of ultrasound in the intensive care unit the "ICU-sound" protocol.* Anesthesiology 2012;117:801-9.

⁵ Moore CL, Copel JA. *Point-of-care ultrasonography.* N Engl J Med 2011;364:749-57.

⁶ Bornemann P, Barreto T. *Point-of-Care Ultrasonography in Family Medicine.* Am Fam Physician 2018;98:200-2.

⁷ Melgarejo S, Schaub A, Noble VE. *Point of care ultrasound: an overview.* Am College of Cardiology Oct 31, 2017.

Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors. Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale

Seconda parte



Gerardo Medea¹, Umberto Valentini²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile Nazionale Ricerca; ² Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

I Sodio-Glucosio co-Transporter 2 inibitori (SGLT2 inhibitors) ⁴⁹

Meccanismo d'azione

I reni esercitano un importante ruolo nell'omeostasi glicidica, nello specifico, sia nella produzione mediante gluconeogenesi, sia nel riassorbimento del glucosio ^{50 51}.

I glomeruli renali filtrano circa 180 g di glucosio ogni giorno, quantità che viene completamente riassorbita nel tubulo contorto prossimale. Due famiglie di trasportatori sono coinvolte nel riassorbimento del glucosio: i trasportatori facilitati del glucosio (Gluts), che funzionano come trasportatori passivi, e i cotrasportatori sodio-glucosio (SGLTs), che sono co-trasportatori attivi ^{50 51}.

Questi ultimi a loro volta sono di due tipi: i SGLT1 si trovano principalmente nell'intestino tenue, ma anche nel tubulo contorto prossimale renale; gli SGLT2 si localizzano invece prevalentemente nella parte prossimale del tubulo contorto e sono responsabili di circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Il rimanente 10% di glucosio viene riassorbito dal SGLT1 nella parte terminale del tubulo contorto ⁵².

Una volta che la capacità di questi trasportatori è saturata, evento che si verifica per una glicemia di circa 180-200 mg/dl in

individui sani, il glucosio comincia a essere escreto nelle urine. Questa capacità di riassorbimento del glucosio aumenta nei soggetti diabetici a causa di una *up-regulation* di SGLT2 e GLUT2 nel tubulo prossimale, con conseguente iperglicemia e ridotta glicosuria ⁵¹. Da qui è nata l'idea di utilizzare anche questo meccanismo fisiopatologico per la terapia del DM2.

Gli SGLT2 inibitori sono dunque farmaci che agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, che, come si è detto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. In pratica essi riducono la soglia plasmatica renale per il glucosio, inducendo glicosuria e conseguente riduzione della glicemia.

Questo particolare meccanismo d'azione è alla base dei 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli SGLT2 inibitori:

1. riduzione della glicemia, che è indipendente dalla secrezione insulinica, e pertanto non si presenta il rischio di ipoglicemie. Inoltre, l'efficacia di questi farmaci non è funzione della durata di malattia, ovvero del logoramento della beta-cellula pancreatica e della sua capacità residua di secernere insulina, per cui l'efficacia di azione si conserva in tutte le fasi di malattia, dall'esordio agli stadi più avanzati. La riduzione della glicemia, poi, attraverso l'effetto

glicosurico e la conseguente glicotossicità, indirettamente favorisce la secrezione insulinica endogena;

2. perdita di calorie con le urine con conseguente calo ponderale;
3. diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico.

L'unico fattore determinante affinché l'effetto glicosurico si possa verificare è la funzionalità renale, che spesso tende a ridursi al progredire del diabete e con l'avanzamento dell'età.

Efficacia

Al momento, sono stati approvati per l'uso clinico tre farmaci: dapagliflozin (2012), canagliflozin (2013) ed empagliflozin (2014), anche se ne esistono altri autorizzati in Paesi non europei (ipragliflozin, etrofogliflozin). Sono in commercio anche tre rispettive associazioni con la metformina (Tab. VI).

Gli SGLT2 inibitori sono stati studiati sia in monoterapia sia in associazione con metformina, pioglitazone, sulfaniluree, insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali), metformina + pioglitazone, metformina + DPP4 inibitori. La riduzione media della HbA_{1c} è risultata tra 0,6-1,2%. L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104^a settimana ⁵³.

L'incidenza di ipoglicemia durante tratta-

TABELLA VI.

SGLT2 inibitori in commercio in Italia.

Molecola	Nome commerciale	Confezioni	Dosaggio giornaliero
Canagliflozin	Invokana	Cpr 100 mg Cpr 300 mg	100-300 mg x 1
Dapagliflozin	Forxiga	Cpr 5 mg (no SSN) Cpr 10 mg	10 mg x 1
Empagliflozin	Jardiance	Cpr 10-25 mg	10-25 mg x 1
Metformina e canagliflozin	Vokanamet	Cpr 850 + 50 mg Cpr 1.000 + 50 mg Cpr 850 + 150 mg Cpr 1.000 + 150 mg	1.000 + 150/850 + 150 x 2 volte 1.000 + 50/850 + 50 x 2 volte
Metformina e dapagliflozin	Xigduo	Cpr 850 + 5 mg Cpr 1.000 + 5 mg	850/1.000 + 5 x 2 volte
Metformina ed empagliflozin	Synjardy	Cpr 850 + 5 mg Cpr 1.000 + 5 mg Cpr 850 + 12,5 mg Cpr 1.000 + 12,5 mg	Cpr 850 o 1.000 + 5 o 12,5 mg x 2 volte

mento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa (non sono stati segnalati casi di ipoglicemia severa) fatta eccezione per i gruppi in terapia anche con sulfoniluree o insulina. Una meta-analisi di trial con SGLT2 inibitori (con dapagliflozin e canagliflozin) ha concluso che il rischio ipoglicemico era simile a quello di altri agenti: odds ratio vs placebo: 1,28 [95% CI 0,99, 1,65; I2 = 0%]; odds ratio vs altri farmaci ipoglicemizzanti: 0,44 [95% CI 0,35, 0,54; I2 = 93%] ⁵⁴.

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori è il calo ponderale. Esso potrebbe essere dovuto sia alla diuresi osmotica sia alla perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a 200-300 kcal al giorno.

La variazione del peso oscilla nei vari studi tra da -1,6 e -3,7 kg (fino a -4 kg con canagliflozin 300 mg/die) e si è mantenuta in studi protratti fino a 208 settimane ⁵⁵⁻⁵⁹.

È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina gli SGLT2 inibitori possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci ^{57 58 60}.

Una meta-analisi del 2013, comprendente la maggior parte degli studi fino ad allora disponibili sui SGLT2 inibitori, ha documentato un calo ponderale di 1,74 kg vs

placebo e di 1,11 kg rispetto a trattamenti attivi ⁵⁴.

Le glicofine hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Empagliflozin (Studio Empareg) ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo, oltre a un'ampia riduzione della mortalità cardiovascolare, della mortalità totale e dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco ⁵⁵.

Canagliflozin (studio CANVAS), su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simile a quella di empagliflozin, ma senza un'analogia riduzione della mortalità ⁵⁶⁻⁶¹.

Per tutte queste ragioni l'impiego degli inibitori degli SGLT2 sembra particolarmente indicato nei pazienti con sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, alto rischio di ipoglicemie e alto RCV.

Sicurezza

L'effetto collaterale più importante durante l'uso dei SGLT2 inibitori è rappresentato dalle infezioni genitali (vaginiti e balaniti) e delle vie urinarie ⁶³⁻⁶⁶. In entrambi i casi, queste infezioni sono più frequenti nelle donne, si presentano precocemente una volta iniziato il trattamento (nei trial), sono più frequenti nei soggetti con pregresse infezioni genitali e rispondono molto bene alle terapie standard non conducendo tuttavia a sospensione del farmaco.

Le infezioni sono parzialmente causate dalla

TABELLA VII.

Combinazioni autorizzate dei SGLT2 inibitori secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Canagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale
Dapagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale
Empagliflozin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina e insulina basale	Metformina e insulina basale

FIGURA 2.

Utilizzo delle gliptine, dei GLP-1 RA e dei SGLT2 inibitori nell'insufficienza renale cronica (tratta e modificata in base alle schede tecniche dei singoli farmaci)²¹.

eGFR fino a (ml/m ² *1,73m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Gliptine										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin										
Linagliptin										
Alogliptin										
GLP1 agonisti										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Dulaglutide										
Gliflozine										
Dapagliflozin										
Empagliflozin										
Canagliflozin										

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose
 Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi
 Rosso: controindicato

Sitagliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 50 mg/die; < 30 ml/min ridurre a 25 mg/die
 Vildagliptin: con GFR < 50 ml/min ridurre a 50 mg/die
 Saxagliptin: con GFR tra 50 e 15 ml/min ridurre a 2,5 mg/die; controindicata < 15 ml/min
 Linagliptin: nessun aggiustamento della dose
 Alogliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 12,5 mg/die; < 30 ml/min ridurre a 6,25 mg/die

Exenatide: con GFR tra 50 e 30 ml/min incrementare con cautela da 5 mcg a 10 mcg. Non utilizzare < 30 ml/min
 Exenatide LAR: con GFR tra 50 e 30 ml/min ci sono esperienze d'uso limitate (per cui non è raccomandato uso); non utilizzare con GFR < 30 ml/min
 Liraglutide: non è richiesta nessuna correzione fino a GFR >15 ml/min. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale perciò non se n'è raccomanda l'uso
 Lixisenatide: nessuna modifica fino a GFR > 30 ml/min. Controindicata < 30 ml/min
 Dulaglutide: con GFR fino a 30 ml/min nessun aggiustamento terapeutico. Non utilizzare con GFR < 30 ml/min
 Dapagliflozin: controindicato se GFR < 60 ml/min
 Empagliflozin: iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 10 mg/die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco
 Canagliflozin: iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 100 mg/die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco

glicosuria, ma la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante⁶⁷.

Le pielonefriti sono comunque molto rare e la loro incidenza è simile nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento attivo (0,1%)⁶⁸. Un altro possibile problema, in considerazione del meccanismo d'azione degli

SGLT2 inibitori, è un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione correlata a perdita di volume è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con diuretici dell'ansa^{69,70}.

Pertanto, è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'an-

sa o che sono depleti di volume (pazienti fragili) ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume. Nei trial clinici non è stato osservato aumento del rischio tromboembolico. Causa una limitata esperienza d'uso è non raccomandato iniziare la terapia nei pazienti > 75 anni con dapagliflozin e in quelli > 85 anni con empagliflozin.

Per quanto riguarda l'uso nell'IRC le gliflozine provocano una lieve riduzione del filtrato glomerulare, che è però transitoria e reversibile; non hanno invece alcun effetto negativo sulla funzione renale a lungo termine; anzi sembrano avere un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia⁶²⁻⁷¹, prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare.

Secondo le indicazioni della scheda tecnica l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di GFR < 60 ml/min.

Per empagliflozin si può iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 10 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco.

Per canagliflozin si può iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 100 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco (Fig. 2, pubblicata nel precedente fascicolo che riportiamo per maggiore leggibilità).

Associazione con altri antidiabetici

Le gliflozine possono essere associate (Tab. VII) in modo vantaggioso con tutti gli altri antidiabetici (pioglitazone, DPP4 inibitori, GLP-1 RA, sulfaniluree, inibitori dell'al-faglucoosidasi, metformina e insulina ma in questi due ultimi casi attenzione al maggior rischio di ipoglicemia).

L'articolo continua con la 3ª parte nel prossimo numero.

Conflitto di interessi

Gerardo Medea ha ricevuto negli ultimi due anni un grant come consulente per la partecipazione a Board Scientifici da parte di AstraZeneca e Grunenthal.

Bibliografia

- ⁴⁹ Assaloni R, et al. *Documento su SGLT2 inibitori a cura di AMD*. Il Giornale di AMD 2015;18;2S:22-48.
- ⁵⁰ Marsenic O. *Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes*. Am J Kidney Dis 2009;53:875-83.
- ⁵¹ Basile J. *A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition*. Postgrad Med 2011;123:38-45.
- ⁵² Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabetes Obes Metab 2009;11:79-88.
- ⁵³ Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; on behalf of EMPA-REG H2H-SU trial investigators. *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:691-700.
- ⁵⁴ Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. *Sodium-glucose cotransporter inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2013;159:262-74.
- ⁵⁵ INVOKANA® (canagliflozin) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc 2013.
- ⁵⁶ Woo V, Tang W, Salsali A, et al. *Long-term efficacy of dapagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Presented at IDF World Diabetes Congress, Dubai, United Arab Emirates 2012.
- ⁵⁷ Wilding J, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years*. Diabetes Metabol Obes 2014;16:124-36, 2014.
- ⁵⁸ Strojek K, Yoon KH, Hrubá 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.
- ⁵⁹ Nauck MA, Del Prato S, Rohwedder K, et al. *Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with T2DM inadequately controlled with metformin: 2-year results*. San Diego, CA: 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA) 2011.
- ⁶⁰ Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA_{1c}, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy*. Diabetes Care 2012;35:1473-8.
- ⁶¹ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- ⁶² Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2017;377:644-57.
- ⁶³ Chen LH, Leung PS. *Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Obes Metab 2013;15:392-402.
- ⁶⁴ Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. *SGLT2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis*. BMJ Open 2016;6:e009417.
- ⁶⁵ Benfield T, Jensen J, Nordestgaard B. *Influence of diabetes and hyperglycemia on infectious disease hospitalization and outcome*. Diabetologia 2007;50:549-54.
- ⁶⁶ De Leon E, Jacober S, Sobel J, et al. *Prevalence and risk factors for vaginal candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes*. BMC Infect Dis 2002;21.
- ⁶⁷ Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. *Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically induced glucosuria*. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:373-81.
- ⁶⁸ Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. J Diabetes Complications 2013;27:473-8.
- ⁶⁹ Baker W, Smyth L, Riche D, et al. *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*. J Am Soc Hypertens 2014;8:262-75.
- ⁷⁰ European Medicines Agency. *Forxiga (dapagliflozin)*. EMA assessment report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available on: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- ⁷¹ Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2016;375:323-34.
- ⁷² *Standards of medical care in diabetes-2018*. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55-S64
- ⁷³ Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. *Mechanisms by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes 2000;49:2063-9.
- ⁷⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- ⁷⁵ Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. *Mechanisms by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes 2000;49:2063-9.
- ⁷⁶ Wu MS, Jonston P, Sheu WHH, et al. *Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients*. Diabetes Care 1990;13:1-8.
- ⁷⁷ Pernicova I, Korbonits M. *Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer*. Nat Rev Endocrinol 2014;10:143-56.
- ⁷⁸ *A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2018;41: 2669-701.
- ⁷⁹ Medea G. *Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita*. 2019;7-9.

L'eco-FAST: applicazioni in Medicina Generale e sviluppo dell'eco-integrazione nella valutazione diagnostica

Fabio Fichera, Italo Paolini, Giulia Fichera

SIMG Formazione ecografica

L'eco-FAST (acronimo di *Focused Assessment with Sonography for Trauma*) è un protocollo ecografico nato negli anni Settanta finalizzato a identificare un versamento addominale o pericardico nel paziente traumatizzato, soprattutto se emodinamicamente instabile. Trova ulteriore applicazione nel follow-up di tali pazienti, aumentando notevolmente la sensibilità con esami seriali. Viene usualmente eseguito nei dipartimenti di emergenza e in quelli di terapia intensiva. Il protocollo FAST, nato per permettere il riconoscimento dell'emoperitoneo e dell'emopericardio, si è esteso nel tempo ad altre applicazioni cliniche mirate, sempre caratterizzate dalla rapidità di esecuzione.

A metà degli anni 2000 è stata sviluppata un'estensione del protocollo FAST, l'E-FAST (*Extended-FAST*), finalizzata a estendere la valutazione, precedentemente limitata alle valutazioni del cuore e della parete addominale, alla cavità toracica, per la ricerca di pneumotorace e versamenti pleurici. Successivamente si sono sviluppati altri protocolli ecografici (BLUE, RADIUS, RUSH) per lo studio in emergenza della dispnea, dello shock e dell'ipotensione.

La E-FAST esamina 6 scansioni ecografiche (Fig. 1):

- a livello addominale alla ricerca di versamenti:
 1. sottofoidoideo,
 2. quadrante superiore destro dell'addome,
 3. quadrante superiore sinistro dell'addome,
 4. pelvi (spazio del Douglas);
- e a livello toracico alla ricerca di PNx:
 5. parasternale dx. (Il spazio intercostale),
 6. parasternale sx. (Il spazio intercostale).

Nelle scansioni addominali si cercano falde o aree anecogene nello spazio del Morison, nello spazio periepatico (Fig. 2), nello spazio perisplenico (Fig. 3), nelle docce parieto-coliche, nel cavo del Douglas, nelle cavità pleuriche (Fig. 4) e nel pericardio. Nelle scansioni toraciche si cercano i segni ecografici di pneumotorace (PNx).

L'E-FAST ha una buona sensibilità (69-98%) e una elevata specificità (94-100%) per il rilevamento di fluido libero.

La sua sensibilità per pneumotorace ed emotorace è superiore a quella della radiografia del torace, con sensibilità del 100% e specificità del 98% per il rilevamento del PNx.

Nel PNx la presenza di aria nella cavità pleurica non è direttamente dimostrabile dall'ecografia, la sua presenza viene valutata, indirettamente, in base alla presenza di due segni ecografici:

FIGURA 1.
6 scansioni dell'E-FAST.

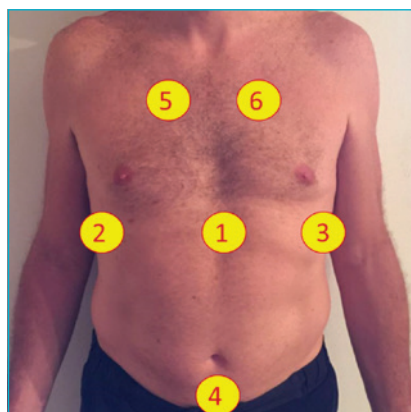


FIGURA 2.
Versamento periepatico.



FIGURA 3.
Versamento perisplenico.

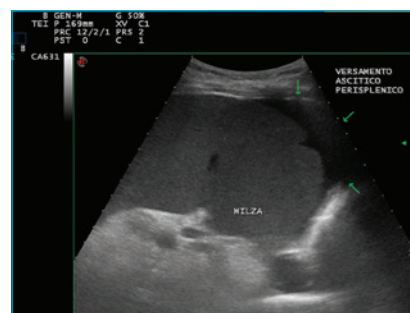


FIGURA 4.
Versamento pleurico dx.



- scomparsa dello *sliding sign* (segno dello scorrimento) a livello della linea pleurica;
- assenza delle *linee B*.

In condizioni di normalità, durante i movimenti respiratori, è apprezzabile lo scorrimento della pleura viscerale sulla pleura parietale (*sliding sign*). Nel PNX non è apprezzabile lo scorrimento della linea pleurica (assenza dello *sliding sign*). Lo scorrimento della pleura viscerale sulla pleura parietale può essere dimostrato anche in modalità *M-Mode* con il segno della spiaggia (*sandy beach sign*) (Fig. 5).

Le *linee B* sono artefatti verticali, tipo code di cometa, a partenza dalla linea pleurica in movimento consensuale con lo scorrimento di questa. Se presenti, permettono di escludere un PNX con valore predittivo negativo del 100%.

Un altro protocollo di comune impiego in terapia intensiva e medicina d'urgenza è il protocollo RUSH (acronimo di *Rapid Ultrasound in SHock*) ideato nel 2010 e successivamente elaborato in protocolli più completi per lo studio del paziente in stato di shock e con dispnea.

Questo protocollo prevede una valutazione in 3 parti:

1. fase 1: la *pompa*;
2. fase 2: il *serbatoio*;
3. fase 3: i *vasi*.

Protocollo RUSH, fase 1: valutazione della pompa

Il primo e più importante passo nella valutazione del paziente in stato di shock è la determinazione dello stato cardiaco, definito per semplicità "la pompa". L'esame eco è focalizzato su tre obiettivi.

- *Visualizzazione del pericardio* per determinare se il paziente ha un versamento che può comprimere il cuore, portando a una causa meccanica di shock ostruttivo.
- *Valutazione del ventricolo sinistro* per la contrattilità globale. La determinazione della dimensione e dello stato di contrattilità del ventricolo sinistro consentirà di identificare rapidamente quei pazienti con una causa cardiogenica di shock.
- *Determinazione della dimensione relativa del ventricolo sinistro e del ventricolo destro*. Un cuore con maggiore dimensione del ventricolo destro rispetto al ven-

FIGURA 5. *Sandy Beach Sign* (segno della spiaggia): assenza di pneumotorace.

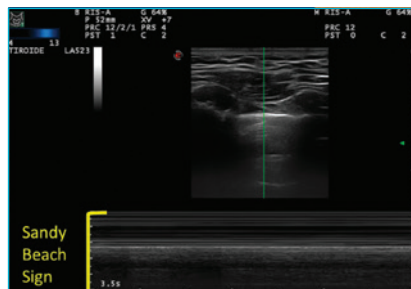


FIGURA 6. *Escursioni respiratorie della Vena Cava Inferiore in M Mode*.

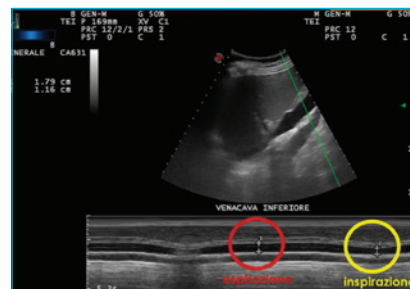
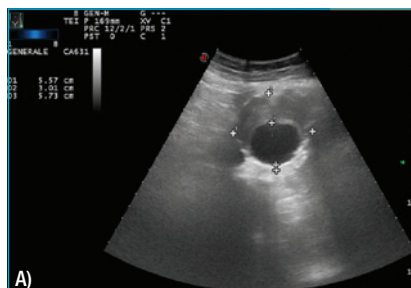


FIGURA 7. *A) aneurisma dell'aorta addominale con trombo parietale (scansione trasversale). B) Aneurisma sacciforme dell'aorta addominale (scansione longitudinale).*



tricolo sinistro può essere segno di ipertensione ventricolare destra acuta da un massiccio embolo polmonare nel paziente ipoteso.

Protocollo RUSH, fase 2: valutazione del serbatoio (valutazione della vena cava inferiore e delle vene giugulari per studiare la ripienezza del serbatoio)

- *Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI)* per determinare, in modo non invasivo, una stima del volume intravascolare. Mentre il paziente respira, l'IVC avrà un normale collasso durante l'inspirazione, per la pressione negativa generata nel torace, causando un aumento del flusso sanguigno dalla cavità addominale a quella toracica. Questa variazione respiratoria può essere ulteriormente aumentata facendo inspirare con forza il paziente. Si possono documentare graficamente le variazioni dinamiche del calibro del vaso durante il ciclo respiratorio utilizzando la modalità *M-Mode* (Fig. 6). Esiste una stretta relazione tra il diame-

tro dell'IVC e la pressione venosa centrale. Le vene giugulari interne possono anche essere esaminate durante le fasi respiratorie per vedere il collasso inspiratorio e valutare ulteriormente il volume intravascolare.

Protocollo RUSH, fase 3: valutazione dei vasi

- *Valutazione del distretto arterioso e specificatamente dell'aorta* per ricercare un eventuale aneurisma (Fig. 7A, B) o una dissezione, entrambe cause di drammatici stati di shock in caso di rottura. Identificare l'aorta addominale lungo l'intero decorso dall'epigastrio fino alla biforcazione iliaca è essenziale per escludere un aneurisma, prestando particolare attenzione al tratto sottorenale dove si sviluppano la maggior parte degli AAA (circa il 90%). Numerosi studi hanno dimostrato che l'ecografia ha un'elevata sensibilità (dal 93 al 100%) e una specificità vicina al 100% nella diagnosi di aneurisma aortico. La sensibilità nell'identificazione della dissezio-

ne aortica è più bassa (circa il 65%), ma è comunque ritenuta un valido ausilio clinico nei dipartimenti di urgenza.

- **Valutazione del distretto venoso.** Le vene femorali e poplitee possono essere facilmente esaminate per la ricerca di una trombosi venosa profonda (TVP). Nel paziente nel quale si sospetta un evento tromboembolico come causa di shock, si deve ricercare la completa comprimibilità delle vene esplorate utilizzando la pressione diretta della sonda ecografica lineare. La mancanza di una completa compressione venosa è altamente indicativa di una TVP. Al contrario, una vena normale collabirà completamente durante la compressione.

Poiché la maggior parte degli emboli polmonari proviene dalla TVP degli arti inferiori, l'esame si concentra su una valutazione limitata della compressione delle vene delle gambe. L'Ecografia a Compressione Semplice (CUS), che utilizza una sonda lineare per applicare una pressione diretta alla vena, ha una buona sensibilità generale per il rilevamento della TVP della gamba. La maggior parte delle TVP distali possono essere rilevate attraverso la CUS. L'esame può essere eseguito rapidamente concentrandosi su due zone principali. La vena femorale prossimale appena sotto il legamento inguinale viene valutata per prima. La scansione dovrebbe continuare lungo la vena attraverso la confluenza con la vena safena fino alla biforcazione nella vena femorale profonda e superficiale. La seconda zona di valutazione è il cavo popliteo. La vena poplitea, continuazione della vena femorale superficiale, può essere esaminata dall'alto del cavo popliteo fino alla triforcazione nelle vene del polpaccio.

Se si sospetta clinicamente un trombo dell'arto superiore, possono essere impiegate le stesse tecniche di compressione, seguendo le vene del braccio fino alla vena ascellare e nella vena succlavia. Inoltre, le vene giugulari interne possono essere esaminate per il posizionamento di un catetere venoso centrale.

Applicazioni in Medicina Generale

Sia l'E-FAST che il protocollo RUSH sono indagini rapide; vengono eseguite in pochi

minuti. La curva di apprendimento delle metodiche è breve e relativamente facile; il training prevede corsi della durata di 1-2 giorni. Vengono eseguiti utilizzando sonde convexe (3,5-5 MHz) per consentire un'adeguata scansione intercostale toraco-addominale, sonde lineari (7,5-10 MHz) per gli esami venosi alle vene femorali e poplitee per la ricerca di TVP e la valutazione del pneumotorace, a livello toracico.

La vasta offerta del mercato di apparecchiature ecografiche portatili e palmari, la loro relativa riduzione nel costo, il diffondersi delle forme associative della Medicina Generale, la facilità di apprendimento delle metodiche con adeguato percorso formativo e training, l'assenza di esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti, la sicurezza e la ripetibilità sono elementi che favoriscono la diffusione della metodica ecografica nel setting della Medicina Generale.

In particolare i protocolli E-FAST e RUSH possono trovare applicazione nella gestione dell'ambulatorio del MMG per le indicazioni nelle urgenze, soprattutto in aree disagiate, lontane da centri ospedalieri come nelle piccole isole, in zone montane e rurali dove non sono prontamente disponibili altre metodiche di imaging o in occasioni di calamità naturali come terremoti, purtroppo frequenti nel nostro territorio.

L'uso della FAST dopo un disastro naturale è stato descritto per la prima volta nel 1988 a seguito di un terremoto in Armenia. Altri disastri naturali in cui è stato utilizzato il protocollo FAST sono i terremoti in Turchia (1999), Cina (2008) e Haiti (2010), inondazioni in Guatemala (2005) e un ciclone in Australia (2007).

L'estrema capillarità della rete dei MMG sul territorio nazionale potrebbe permettere l'inserimento dei MMG competenti nei piani di intervento della Protezione Civile.

Ma, anche al di fuori delle situazioni urgenti, numerose sono le patologie per le quali i protocolli E-FAST e RUSH possono trovare quotidiana applicazione nello studio del MMG (Tab. I).

In generale, così come nella medicina d'urgenza e terapia intensiva l'ecografia ha rivoluzionato profondamente l'approccio diagnostico terapeutico, è possibile pensare a una profonda revisione dell'approccio da parte della Medicina Generale, avendo a

TABELLA I.

Applicazioni di E-FAST e RUSH in Medicina Generale.

1. Nella gestione dei pazienti con cirrosi epatica, scompenso cardiaco, neoplasie e tutte le altre patologie che determinano un versamento addominale e pleurico.
2. Nella diagnosi e follow-up delle pericarditi essudative.
3. Nel sospetto di pneumotorace.
4. Nello screening dei soggetti a rischio per aneurisma dell'aorta addominale e nel monitoraggio dei pazienti con aneurisma.
5. Nel sospetto di aumento della pressione venosa centrale.
6. Nel sospetto di TVP.
7. Nelle urgenze in caso di Shock e/o trauma toraco-addominale.

disposizione strumentazione e competenze necessarie (Tab. II).

L'uso dell'ecografo, a integrazione della consueta valutazione clinico-anamnestica, consente una risposta immediata a molti quesiti clinici e modifica in maniera sostanziale il percorso assistenziale del paziente e la possibilità del MMG di orientarsi subito e di conseguenza prendere decisioni circa l'iter diagnostico e terapeutico.

Le situazioni elencate in Tabella II forniscono un panorama, non esaustivo, delle possibili situazioni nelle quali si può rispondere subito a quesiti clinici derivanti dalla pratica professionale, anche in applicazioni non specificamente legate a urgenze cliniche. Pensiamo, ad esempio, a come può cambiare il counseling di un soggetto dismetabolico con steatosi epatica completando il colloquio e la valutazione laboratoristica con la semplice visualizzazione del "fegato grasso" (confronto con corticale renale) da parte del paziente.

In ogni caso sarà sempre fondamentale specificare e far comprendere al paziente la differenza tra l'eointegrazione della visita tradizionale (risposta a specifico quesito clinico) e un esame ecografico completo, programmato e con adeguata refertazione. L'eointegrazione non è una scorciatoia, ma un uso parziale e finalizzato dello strumento ecografico in specifiche e ben definite situazioni cliniche.

Nell'ottica di questa ambiziosa, ma non difficile, evoluzione culturale del ruolo della Medicina Generale dei prossimi anni, la

TABELLA II.

Possibili "eco-integrazioni" alla valutazione tradizionale clinico-anamnestica in Medicina Generale.

Diagnosi clinica	Riscontro ecografico	Posizione sonda
Epatomegalia-steatosi	Aumento diametro longitudinale lobo destro - iperecogenicità	Longitudinale sottocostale passante per l'ascellare anteriore
Colecistite-litiasi-idrope	Segno di Murphy ecografico positivo, distensione colecisti, aumento spessore parete, fluido pericolecisti	Obliqua sottocostale ascendente in decubito laterale sinistro
Splenomegalia	Aumento diametro bipolare milza	Longitudinale laterale in decubito laterale destro
LUTS-vescica	Ipertrofia prostatica, terzo lobo, RPM-jet ureterali, globo vescicale	Scansioni sovrapubiche longitudinali e trasversali
Colica reno-uretrale-idronefrosi	Dilatazione pelvi renale (ipo-anecogenicità), calcoli iperecogeni con cono ombra posteriore	Scansioni longitudinali-trasversali e oblique laterali sottocostali
AAA (screening su soggetti a rischio o valutazione sintomi-segni)	Diametro aortico maggiore di 3 cm	Scansioni longitudinali e trasversali Linea mediana xifo-ombelicale o coronale in decubito laterale destro
Scompenso cardiaco	Dilatazione vena cava inferiore e ridotta collapsabilità	Scansioni longitudinali paramediana destra
TVP arti inferiori	CUS femoro-poplitea semplificata positiva	Scansioni femorali e poplitee
Ascite, versamento pleurico-pericardico	Pattern anecogeno addominale o pleurico o pericardico	Scansioni E-FAST
Pneumotorace	Assenza <i>sliding pleurico</i> , assenza <i>linee B</i> - aspetto <i>M-Mode</i>	Scansioni intercostali longitudinali

TVP: trombosi venosa profonda; VCI: vena cava inferiore; CUS: ultrasonografia per compressione (*Compression Ultrasonography*).

Scuola di Alta Formazione della SIMG ha organizzato e organizza corsi residenziali di breve durata finalizzati all'apprendimento teorico-pratico dei protocolli E-FAST e RUSH, e, più in generale, dell'eco-integrazione applicata alla tradizionale valutazione nell'ambito delle cure primarie.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Bibliografia di riferimento

Blaivas M, Lyon M, Duggal S. *A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax*. Acad Emerg Med 2005;12:844-9.

Bagheri-Hariri S, Yekesadat M, Farahmand S, et al. *The impact of using RUSH protocol for diagnosing the type of unknown shock in the emergency department*. Emerg Radiol 2015;22:517-20. doi: 10.1007/s10140-015-1311-z.

Bloom BA, Gibbons RC. *Trauma, Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST)*. StatPearls Publishing 2019.

Fichera F, Paolini I. *I livelli di pratica ecografica in Medicina Generale*. SIMG 2017;1:32-3.

Flato UA, Guimarães HP, Lopes RD, et al. *Usefulness of Extended-FAST (EFAST-Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma) in critical care setting*. Rev Bras Ter Intensiva 2010;22:291-9.

Ghane MR, Gharib MH, Ebrahimi A, et al. *Accuracy of Rapid Ultrasound in Shock (RUSH) exam for diagnosis of shock in critically ill patients*. Trauma Mon 2015;20:e20095. doi: 10.5812/traumamon.20095.

Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, et al. *Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces: the Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST)*. J Trauma 2004;57:288-95.

Lichtenstein DA, Mezière GA. *Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol*. Chest 2008;134:117-25.

Lichtenstein DA, Pinsky MR, Jardin F. *Pneumothorax and introduction to ultrasound signs in the lung. General ultrasound in the critically ill*. Berlin: Springer 2002, pp. 105-15.

Manno E, Navarra M, Faccio L, et al. *Deep impact of ultrasound in the intensive care unit the "ICU-sound" protocol*. Anesthesiology 2012;117:801-9.

Moore CL, Copel JA. *Point-of-care ultrasonography*. N Engl J Med 2011;364:749-57. doi: 10.1056/NEJMra0909487.

Moore CL, Holliday RS, Hwang JQ, et al. *Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic at-risk patients using emergency ultrasound*. Am J Emerg Med 2008;26:883-7.

Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. *The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill*. Emerg Radiol 2015;22:517-20. doi: 10.1007/s10140-015-1311-z.

Richards J, McGahan JP. *Focused assessment with Sonography in Trauma (FAST) in 2017: what radiologists can learn*. Radiology 2017;283:30-48. doi: 10.1148/radiol.2017160107.

Sarkisian AE, Khondkarian RA, Amirbekian NM, et al. *Sonographic screening of mass casualties for abdominal and renal injuries following the 1988 Armenian earthquake*. J Trauma 1991;31:247-50.

Seif D, Perera P, Mailhot T, et al. *Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol*. Crit Care Res Pract 2012;2012:503254.

Treasure island (FL). StatPearls Publishing 2018.

L'apprendimento della tecnica ecografica mediante simulatore di ultima generazione

Annarita Saponara¹, Erik Lagolio¹, Italo Paolini¹, Augusto Zaninelli²

¹ Società Italiana di Medicina Generale e della Cure Primarie, Firenze; ² Virtual Training Support – VITS, Firenze

Il processo di riorganizzazione e riqualificazione della sanità territoriale, il cui principale obiettivo è di migliorare la continuità assistenziale e la presa in carico complessiva del paziente cronico, prevede per la Medicina Generale sia un forte indirizzo verso lo sviluppo di Forme Associative Complesse (Aggregazioni Funzionali e UCCP-Unità Complesse Cure Primarie), sia l'acquisizione di nuove abilità professionali (diagnostica di primo livello) e nuove "expertise" per la gestione delle malattie ad alta prevalenza ed elevato carico assistenziale (malattie cardiovascolari; malattie respiratorie; malattie metaboliche: diabete, obesità, sindrome metabolica; dolore...). Attuare i principi della "medicina d'iniziativa" e dare avvio all'era della "medicina di prossimità" sono le sfide del prossimo futuro per i medici di medicina generale (MMG) e per le Cure Primarie globalmente intese, a beneficio dei cittadini e a salvaguardia del SSN. Ciò rende necessario però un percorso formativo di livello avanzato, che consenta ai MMG e tutto il Team delle Cure Primarie di avere strumenti diagnostici e professionali necessari per fornire servizi di maggiore complessità al fine di gestire con sufficiente autonomia la cronicità e fornire risposte adeguate ai problemi di salute del paziente e della comunità.

In questi ultimi anni circa l'8% dei MMG ha dotato il proprio studio di un ecografo. Indipendentemente dai modelli di gestione territoriale adottati, l'ecografia generalista risulta essere lo strumento più duttile, in considerazione dei numerosissimi campi di utilizzo, per ampliare le capacità diagnostiche e ridurre l'uso oppure averne uno più mirato dei servizi specialistici di secondo livello e di pronto soccorso. L'ecografia sicuramente può incidere notevolmente

nel migliorare il servizio reso ai cittadini, soprattutto in considerazione di quanto ampio sia il suo campo di applicazione. In altre parole, l'ecografia può permettere ai MMG, in molti casi, di passare da un sofisticato triage, che spesso necessita di conferme da parte di altri professionisti, alla diagnosi, consentendo un più appropriato uso delle risorse e senza aggravamenti economici per il sistema, al quale sarebbe richiesto solamente una diversa allocazione del fattore di produzione "ecografia di primo livello" tra gli studi della medicina generale. L'ecografia in questi anni ha percorso trasversalmente tutti i rami clinici della medicina, cambiando il modo di affrontare molte patologie, affiancandosi

alla parte della semeiotica, integrandola con una vera e propria "semeiotica ecografica". Molti MMG sono però frenati dalla mancanza di un adeguato supporto sia culturale sia pratico per l'ecografia generalista. I corsi dell'Alta Scuola di Formazione SIMG sono in grado di offrire un supporto educativo e di aggiornamento in campo ecografico, anche con l'utilizzo di simulatori ecografici di ultima generazione.

Gli strumenti

Il Simulatore realizza attraverso immagini pre-acquisite, situazioni cliniche fisiologiche o patologiche, visualizzabili attraverso

FIGURA 1.

Simulatore ecografico utilizzato su un attore. Le immagini in movimento preregistrate sul simulatore, sono solidali con la sonda e, per essere visualizzate, vengono programmate in modo tale che la sonda abbia un determinato orientamento, si trovi in una predeterminata posizione e mantenga un asse di manovra adeguato.



FIGURA 2.

L'ecografia su un manichino cosiddetto "ecotrasparente" si effettua utilizzando un normale ecografo, la cui sonda applicata alla superficie della parte anatomica che si vuole indagare, riflette il contenuto predeterminato di organi e apparati, con aspetti normali o patologici, che vengono, però, visualizzati come un normale esame su un vero paziente.



FIGURA 3.

Nel corso di una simulazione con attore, l'ecografo riconosce determinati punti di repere e mostra, di conseguenza, immagini preregistrate, solidali con i movimenti e le inclinazioni della sonda simulata.



un computer sfruttando un software che propone immagini in movimento, solidali con una sonda a ultrasuoni simulata.

Gli apparecchi possono funzionare sostanzialmente in due modi: uno di questi è con immagini standard predeterminate e rilevabili con l'appoggio della finta sonda su un microchip inserito in una T-shirt indossata da un attore. Un secondo e più personalizzabile modulo, consente di importare nel simulatore immagini acquisite nella pratica clinica quotidiana e di riprodurle, programmando l'escursione della sonda e il grado di inclinazione della stessa, in modo da rendere più o meno difficoltosa l'esecuzione al partecipante.

Infine, una terza possibilità di addestramento riguarda la confezione di parti anatomiche (addome, articolazioni, sistemi vascolari) definite come ecotrasparenti, cioè in grado di rilasciare immagini ecografiche assolutamente realistiche, con l'utilizzo di normali apparecchiature ecografiche.

Le applicazioni

Il simulatore ecografico può essere utilizzato, sia per l'apprendimento di un singolo discente, che si esercita da solo o con l'affiancamento di un Tutor oppure all'interno della riproduzione realistica e scenografica di un caso clinico, con "role play" con attori, sotto la guida di un Istruttore di Simulazione, che conduce l'esercitazione, sorveglia l'utilizzo del simulatore da parte di tutti i partecipanti e modera il "debriefing", affiancato dal Docente di Contenuto.

Conflitto di interessi

A. Zaninelli dichiara di non avere nessun conflitto di interessi.



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

CONGRESSO REGIONALE LAZIO

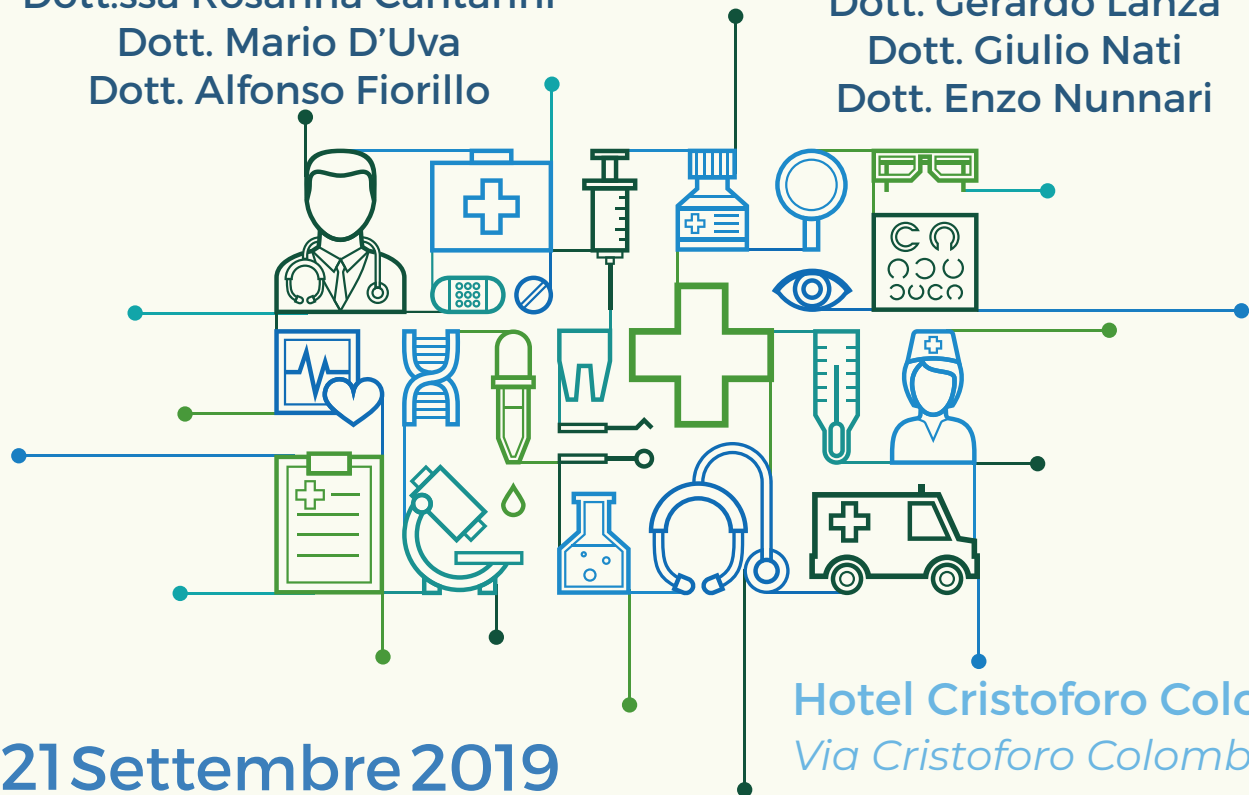
*Medicina Generale 2.019
affrontiamo le sfide del futuro*

Prevenzione, Cronicità, Acuzie/Disturbi non differibili,
Fragilità/Cure Palliative, Formazione, La Medicina in Generale.

COMITATO SCIENTIFICO

Dott.ssa Rosanna Cantarini
Dott. Mario D'Uva
Dott. Alfonso Fiorillo

Dott. Gerardo Lanza
Dott. Giulio Nati
Dott. Enzo Nunnari



20 - 21 Settembre 2019

Hotel Cristoforo Colombo
*Via Cristoforo Colombo, 710
Roma*

MODALITA' DI ISCRIZIONE

L'iscrizione è obbligatoria e riservata ad un massimo di 200 partecipanti.

Per informazioni contattare **ALFA FCM**

Tel. 06 69306831 - E-mail: simglazio19@alfafcm.com

L'iscrizione sarà ritenuta valida esclusivamente previa conferma da parte della Segreteria Organizzativa

Il provider ha assegnato nr. 7,7 crediti formativi ECM per la professione del Medico Chirurgo
Numero riferimento ECM: 68 - 266163

Obiettivo Formativo: Documentazione clinica.

Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

Provider ECM

Patrocinio concesso dall'ordine dei medici

Segreteria Organizzativa



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



alfa FCM

Sede Operativa: Via Paolo Emilio 10 - 00192, Roma
Tel: 0039 06 69306831 Fax: 0039 0630194035
Email: Simglazio19@alfafcm.com
Web: www.alfafcm.com



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS - Newsletter

Health Search
Istituto di Ricerca della S.I.M.G.
(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)



N.3 VOL.26 MAGGIO-GIUGNO 2019

Farmacoutilizzazione del glucagone nei pazienti affetti da diabete mellito nella Medicina Generale Italiana. <i>Gaetano d'Ambrosio</i>	2
Differenze di genere nei determinanti dell'anemia sideropenica: uno studio in quattro paesi europei. <i>Miriam Levi, Monica Simonetti, Ettore Marconi, Ovidio Brignoli, Maurizio Cancian, Adriana Masotti, Valeria Pegoraro, Franca Heiman, Francesco Lapi</i>	8
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali.....	10
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	11

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Farmacoutilizzazione del glucagone nei pazienti affetti da diabete mellito nella Medicina Generale Italiana.

L'ipoglicemia è una delle più comuni complicanze acute nei pazienti che soffrono di diabete. Si parla di ipoglicemia quando le concentrazioni del glucosio plasmatico risultano talmente basse da essere dannose per il paziente. Pragmaticamente si utilizza la soglia di 70 mg/dL per definire l'episodio ipoglicemico.



continua a pag. 2

RICERCA INTERNAZIONALE

Differenze di genere nei determinanti dell'anemia sideropenica: uno studio in quattro paesi europei.

Nel 2016, l'anemia sideropenica (IDA) risultava tra le cinque principali cause di disabilità (calcolata come tempo vissuto con disabilità - YLD) e tra le dieci cause con la maggiore prevalenza, con 1,24 miliardi di casi (95% UI 1,21-1,28 miliardi). Questo era particolarmente evidente nei soggetti di sesso femminile, per le quali IDA risultava la maggiore causa di disabilità in 35 paesi.



continua a pag. 8

CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

Via del Sansovino, 179 50142 Firenze Italia
Tel: +39 055 494900 Orario: Lunedì - Venerdì 9.00-18.00
E-Mail: info@healthsearch.it Web: www.healthsearch.it

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

Numero Verde: 800.949.502
Orario: Lunedì - Venerdì 8.30-19.30, Sabato 9.00-13.00
E-Mail: medicithales@it.imshealth.com

Farmacoutilizzazione del glucagone nei pazienti affetti da diabete mellito nella Medicina Generale Italiana.

A cura del Dott. **Gaetano d'Ambrosio**

Panorama

L'ipoglicemia è una delle complicanze acute più comuni nei pazienti che soffrono di diabete. Si parla di ipoglicemia quando le concentrazioni di glucosio plasmatico risultano talmente basse da essere dannose per il paziente. Pragmaticamente si utilizza la soglia di 70 mg/dL per definire l'episodio ipoglicemico.

L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti in trattamento con insulina, risulta tra i principali fattori limitanti nella terapia del diabete sia di tipo 1 che di tipo 2. Inoltre, influisce in maniera negativa sulla qualità di vita del paziente a qualsiasi età e con qualsiasi forma di diabete. **Nella maggior parte dei casi, si tratta fortunatamente di ipoglicemie lievi; solo in circa il 10% dei casi si osservano episodi gravi con necessità di interventi sanitari tempestivi.**

L'insorgenza di ipoglicemia è caratterizzata da una serie di segni e sintomi legati all'attivazione del sistema simpatico (sintomi autonomici: tremori, ansia, nervosismo, palpitazioni, sudorazione, secchezza delle fauci, fame, pallore) e/o alla sofferenza del sistema nervoso centrale (sintomi neuro-glicopenici: irritabilità, confusione, difficoltà nell'eloquio e nel pensiero, atassia, parestesie, cefalea, convulsioni, coma). Episodi ripetuti di ipoglicemia sono associati a deficit cognitivi nei bambini, ospedalizzazioni ripetute, maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e, conseguentemente, aumento dei costi dell'assistenza.

Solitamente la sintomatologia che

accompagna uno stato ipoglicemico è immediatamente avvertita del soggetto diabetico, il quale può quindi agire prontamente. Tuttavia possono esservi differenze significative nella percezione dei sintomi neuroglicopenici. I pazienti diabetici insulino-dipendenti mal controllati percepiscono i sintomi neurologici per valori di glicemia più alta della norma a causa di una down-regulation del sistema di trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica. Per la ragione opposta, i pazienti diabetici trattati con dosi eccessive di insulina presentano una maggiore tolleranza all'ipoglicemia. Inoltre, in alcuni particolari contesti, come nel caso di pazienti anziani, o nel caso di ipoglicemie molto rapide e gravi o nel caso di una insorgenza di ipoglicemia notturna, tali sintomi possono non essere del tutto percepiti.

Le cause dell'ipoglicemia possono essere molteplici. Nella maggior parte dei casi essa compare in soggetti diabetici in terapia con insulina o con sulfaniluree. Fattori predisponenti sono: il perseguire target glicemici molto ambiziosi, l'età avanzata, l'insufficienza renale cronica. Fattori scatenanti: la riduzione dell'apporto di cibo, l'attività fisica intensa, errori nell'assunzione della terapia ipoglicemizzante.

Sulla base della gravità si distinguono tre livelli di ipoglicemia: lieve, moderata e grave (Figura 1).

Nel caso di ipoglicemia lieve il paziente presenta tremori, palpitazioni e sudorazione mentre, nel caso di ipoglicemia moderata, sopraggiunge anche un senso di debolezza e

confusione. In entrambe le tipologie, il paziente è comunque generalmente in grado di autogestirsi. Contrariamente, nell'ipoglicemia grave il paziente presenta un'alterazione dello stato di coscienza con la necessità di un intervento da parte di terzi. **La gravità della sintomatologia è determinata anche dalla rapidità con cui si determina il calo glicemico.**

Nel caso di ipoglicemia lieve-moderata, il trattamento prevede l'ingestione di cibi contenenti glucosio e carboidrati.

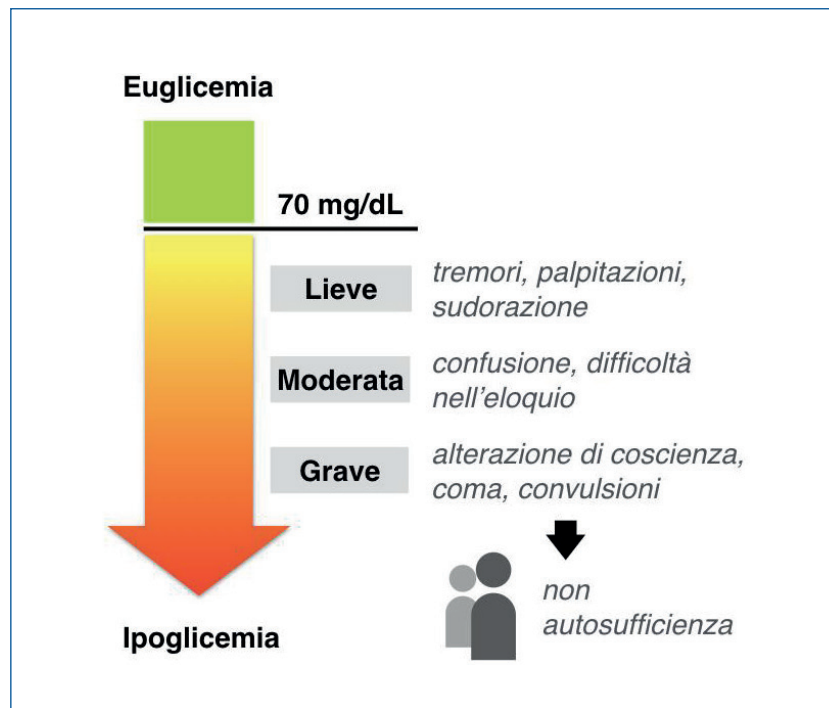
Sono preferibili gli zuccheri semplici, che permettono un assorbimento più rapido e una più facile quantificazione dei livelli di glicemia. In particolare, dovrebbero essere assunti per bocca circa 15 gr di carboidrati, preferibilmente glucosio, e la glicemia dovrebbe essere ricontrollata dopo 15 minuti. Se la glicemia è ancora inferiore a 100 mg/dL si somministrano altri 15 mg di glucosio e si esegue una ulteriore verifica dopo altri 15 minuti. Quando la soglia dei 100 mg/dL è superata, si può sospendere la somministrazione di glucosio ma è necessario eseguire un ulteriore controllo glicemico ancora dopo altri 15 minuti.

Nel caso di una ipoglicemia grave, la complicanza acuta più temibile nei diabetici insulino-trattati, la terapia necessita obbligatoriamente l'intervento di terzi.

Il trattamento di scelta si basa sulla somministrazione endovenosa di glucosio in soluzione ipertonica (dal 20 al 33%). Chiaramente tale procedura richiede la presenza di un accesso venoso e la disponibilità di un operatore esperto.

Una soluzione alternativa consiste

Figura 1. Livelli di gravità dell'ipoglicemia.



nella somministrazione del glucagone alla dose di 1 mg, negli adulti e nei bambini di età superiore ai 12 anni, o di 0,5 mg nei bambini al di sotto dei 12 anni. Questo farmaco è disponibile in siringhe pre-riempite e può essere facilmente somministrato per via intramuscolare o sottocutanea, anche in assenza di personale sanitario, dai familiari del paziente.

Il glucagone è un ormone peptidico che in condizioni normali funge da contro-regolatore rispetto all'insulina. È secreto dalle cellule alfa del pancreas quando la concentrazione ematica di glucosio scende al di sotto di 80 – 100 mg/dL e si lega ai suoi recettori, presenti principalmente sugli epatociti, determinando la degradazione del glicogeno (glicogenolisi) e il conseguente rilascio di glucosio nel sangue che consente di contrastare l'ipoglicemia indotta da insulina.

Per queste ragioni, i pazienti diabetici a rischio di ipoglicemia grave, soprattutto

i diabetici insulino-trattati con elevata variabilità glicemica, dovrebbero poter disporre di una confezione di glucagone e le persone a stretto contatto con essi dovrebbero essere istruite a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e a somministrare prontamente il farmaco.

Considerando il ruolo centrale svolto dal Medico di Medicina Generale nella gestione e nella presa in carico del paziente diabetico nonché l'importanza che ha il glucagone nella gestione delle ipoglicemie, il presente studio si è posto l'obiettivo di mettere in luce quale sia il livello di utilizzo del glucagone nel setting della Medicina Generale Italiana, analizzando i dati contenuti nel database Health Search (HS) generati dagli stessi Medici di Medicina Generale.

Costruzione degli Indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31/12/2017 con età superiore o uguale

a 15 anni, in carico agli 800 Medici di Medicina Generale del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza d'uso (%) di glucagone nei pazienti con diabete di tipo 1, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di diabete di tipo 1 (ICD9 CM: 250.*1 e 250.*3) antecedente al 2017 ed almeno una prescrizione di glucagone (ATC: H04AA01) nel 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 1 (ICD9 CM: 250.*1 e 250.*3) antecedente al 2017.

Prevalenza d'uso (%) di glucagone nei pazienti con diabete di tipo 2, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 (ICD9 CM: 250*, escludendo 250.*1 e 250.*3) antecedente al 2017 ed almeno una prescrizione di glucagone (ATC:

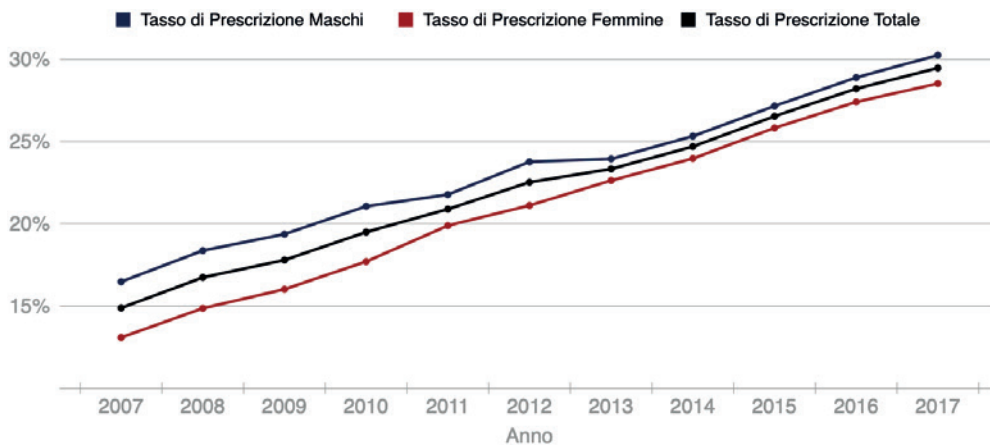


Figura 2. Trend prescrittivo di glucagone per i pazienti con diabete di tipo 1. Anno 2017.

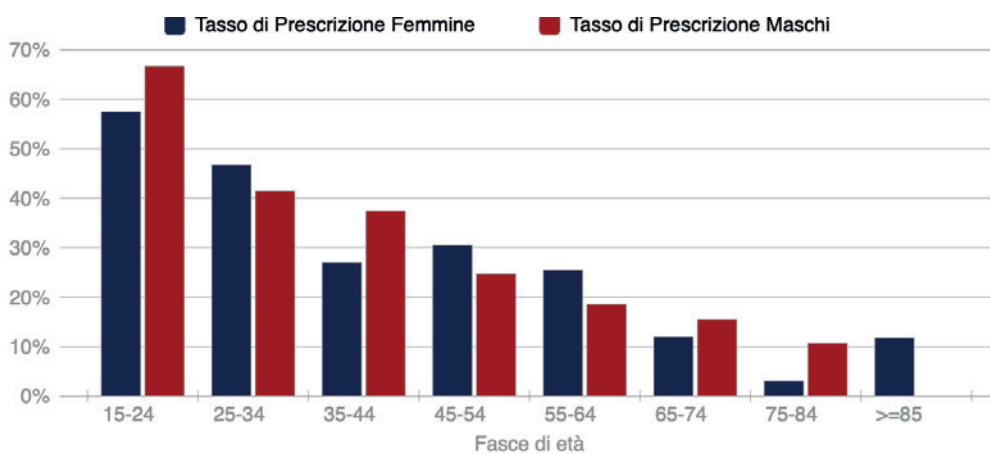
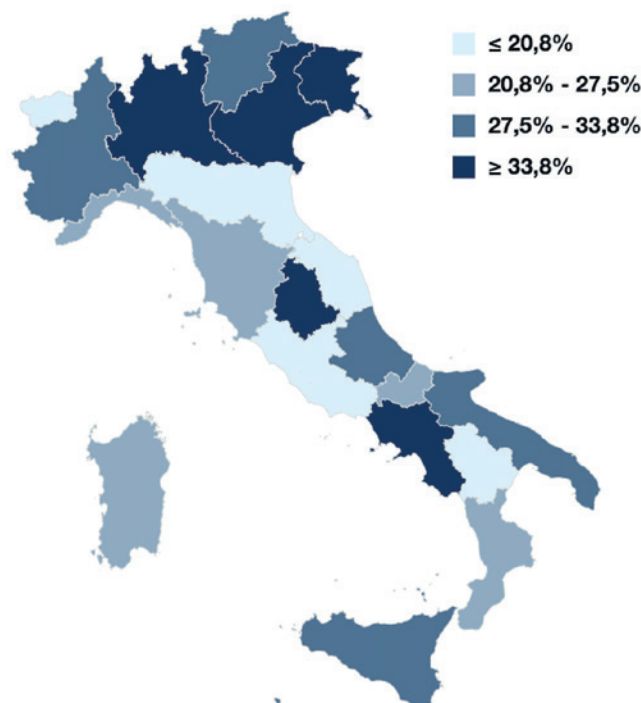


Figura 3. Tasso di prescrizione di glucagone nella popolazione dei pazienti HS con diabete di tipo 1. Analisi per sesso e classi di età. Anno 2017.

Figura 4. Tasso di prescrizione di glucagone nella popolazione dei pazienti HS con diabete di tipo 1. Distribuzione per Regione. Anno 2017.



H04AA01) nel 2017;

- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 2 (ICD9 CM: 250*, escludendo 250.*1 e 250.*3) antecedente al 2017.

Tasso di prescrizione di glucagone nei pazienti con diabete di tipo 1, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di diabete di tipo 1 ed almeno una prescrizione di glucagone al 31 Dicembre 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 1 nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2017.

Tasso di prescrizione di glucagone nei pazienti con diabete di tipo 2, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 ed almeno una prescrizione di glucagone al 31 Dicembre 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 2 nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2017.

Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, fascia d'età e Regione di residenza.

Risultati dell'analisi

Diabete di Tipo 1

A partire dalla popolazione di assistiti degli 800 Medici di Medicina Generale ricercatori HS attivi al 31/12/2017 sono stati identificati 132 pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 1 e con una prescrizione di glucagone nell'anno (2017), per una prevalenza d'uso pari al 6,91% nel 2017.

Considerando il tasso di prescrizione di glucagone al 31 dicembre 2017, emergeva un totale di 571 pazienti (29,46%) con una diagnosi di diabete di tipo 1 ed almeno una prescrizione di glucagone nell'intera storia clinica del paziente. Il trend di prescrizione di glucagone risultava leggermente superiore per i pazienti di sesso maschile (30,25%) rispetto ai pazienti di sesso femminile (28,52%) (Figura 2).

Considerando le varie fasce d'età, si osservava, al 2017, un picco nel tasso di prescrizione di glucagone per la fascia più giovane (15-24 anni), sia per i pazienti di sesso maschile (66,67%) che femminile (57,43%), e un progressivo decremento nelle fasce di età più avanzate (Figura 3).

Dall'analisi sulla distribuzione geografica nell'anno 2017, emergeva un maggior tasso di prescrizione di glucagone

principalmente nelle regioni del Nord Italia (Lombardia 35,4%, Veneto 39,1% e Friuli-Venezia Giulia 40,7%) nonché in Umbria (36,4%) e Campania (45%) (Figura 4).

Diabete di Tipo 2

Analizzando le stesse stime nei pazienti con diabete di tipo 2, emergeva una prevalenza d'uso di glucagone pari allo 0,22%, corrispondente a 165 pazienti affetti da tale forma di diabete.

Valutando il trend di prescrizione di glucagone al 31 dicembre 2017 per i pazienti con diabete di tipo 2, risultava un totale di 905 pazienti (1,13%) caratterizzati da almeno una prescrizione di glucagone, nell'intera storia clinica. Circa il 95% di questi pazienti aveva avuto una prescrizione di insulina o di sulfaniluree nei sei mesi precedenti la prescrizione del farmaco. In questo caso, la stima è risultata leggermente maggiore nelle femmine (1,20%) rispetto ai maschi (1,08%) (Figura 5).

Come per i pazienti affetti da diabete di tipo 1, il picco di prescrizione di glucagone si osservava per i pazienti compresi tra i 15 e 24 anni, per poi decrescere progressivamente nelle fasce d'età più avanzate (Figura 6).

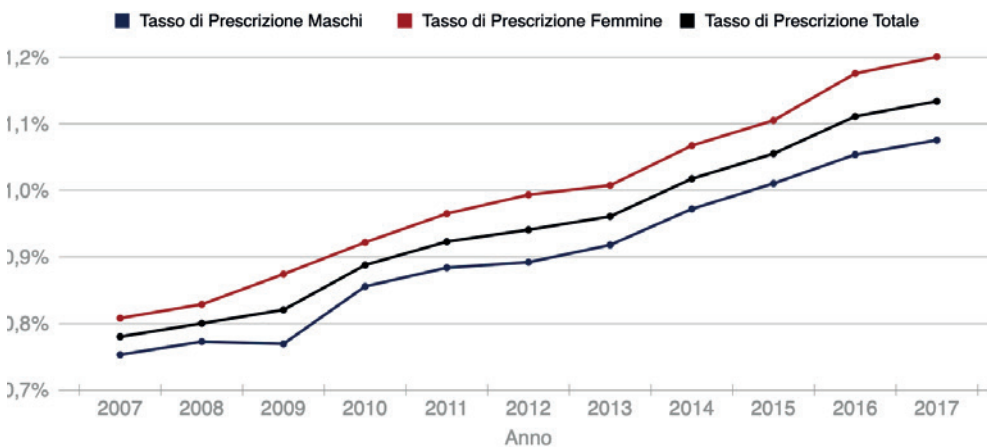


Figura 5. Trend prescrittivo di glucagone per i pazienti con diabete di tipo 2. Anno 2017.

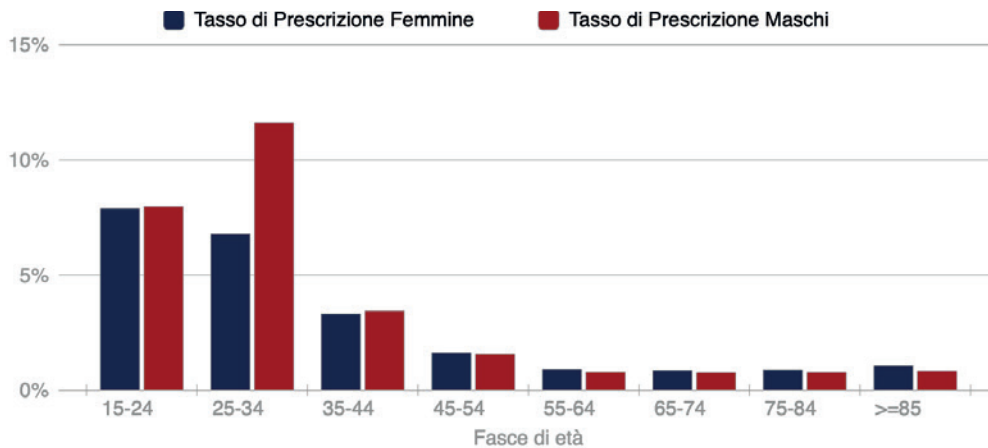
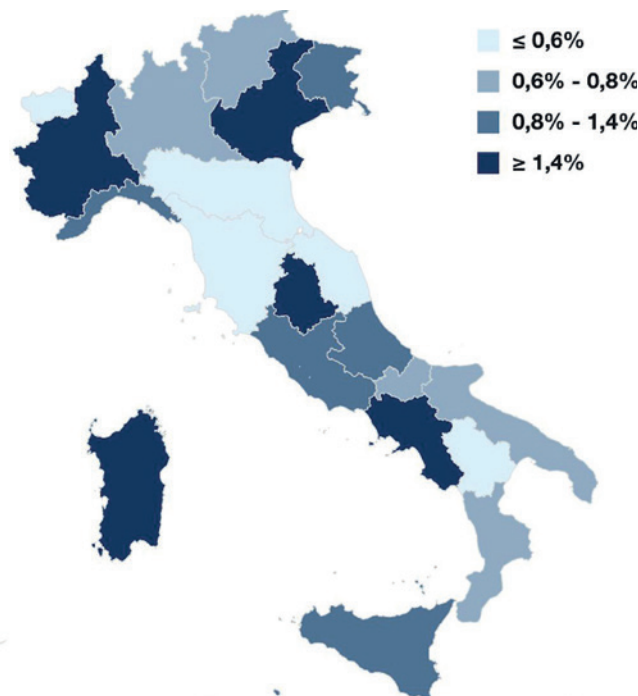


Figura 6. Tasso di prescrizione di glucagone nella popolazione dei pazienti HS con diabete di tipo 2. Analisi per sesso e classi di età. Anno 2017.

Figura 7. Tasso di prescrizione di glucagone nella popolazione dei pazienti HS con diabete di tipo 2. Distribuzione per Regione. Anno 2017.



Dall'analisi per regione, si osservava in questo caso una maggiore prescrizione di glucagone in **Piemonte (1,5%), Veneto (1,7%), Umbria (2,2%), Campania (2,1%)** e Sardegna (Figura 7).

Il parere del Medico di Medicina Generale

I dati di Health Search mettono in

luce una limitata propensione alla prescrizione di glucagone sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2.

Come indicato nelle più recenti linee guida, il glucagone rappresenta una arma formidabile per il trattamento delle ipoglicemie gravi.

Questo farmaco, infatti, può essere

facilmente somministrato anche da un familiare, con un minimo grado di preparazione, a differenza delle soluzioni glucosate ipertoniche che invece richiedono la disponibilità di personale qualificato per la somministrazione endovenosa.

Appare, quindi, preoccupante che il farmaco sia disponibile solo per il

30% dei pazienti con diabete di tipo 1 e per poco più dell'1% dei pazienti con diabete di tipo 2. Bisogna tuttavia considerare che tra i pazienti di tipo 2 sono considerati a rischio di ipoglicemie solo i pazienti insulino-trattati e quelli che assumono una sulfanilurea. I dati relativi alle prescrizioni non consentono di riconoscere i fattori che

inducono il sotto-utilizzo del glucagone nei pazienti diabetici. Si può tuttavia ipotizzare che una delle cause del fenomeno possa essere ricercata in una scarsa conoscenza del glucagone come farmaco e che un intervento informativo / formativo sulla gestione delle ipoglicemie possa favorire una migliore gestione di questa temibile

complicanza del diabete e delle conseguenze negative che essa comporta in termini di mortalità, ospedalizzazioni, qualità della vita, costi diretti e indiretti.

Ci auguriamo che la diffusione dei dati di Health Search possa dare un contributo significativo in questa direzione.

Per approfondire...

- Società Italiana di Diabetologia. **Standard italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018**
- Kedia N. **Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach.** Diabetes Metab Syndr Obes. 2011; 4: 337–346.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. **Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.** Diabetes Care. 2013 May;36(5):1384-95.

Differenze di genere nei determinanti dell'anemia sideropenica: uno studio in quattro paesi europei.

Miriam Levi, Monica Simonetti, Ettore Marconi, Ovidio Brignoli, Maurizio Cancian, Adriana Masotti, Valeria Pegoraro, Franca Heiman, Francesco Lapi.

Tratto da: *Annals of Hematology*

Sito web: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-019-03707-w>

Il contesto

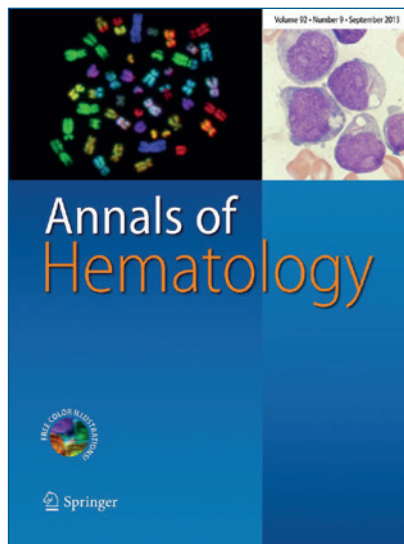
Nel 2016, l'anemia sideropenica (IDA) risultava tra le cinque principali cause di disabilità (calcolata come tempo vissuto con disabilità - YLD) e tra le dieci con la maggiore prevalenza, con 1,24 miliardi di casi (95% UI 1,21-1,28 miliardi).

Questo era particolarmente evidente nei soggetti di sesso femminile, per le quali IDA risultava la maggiore causa di disabilità. Le cause principali di tale patologia sono legate all'età ed al sesso. Nello specifico, le malattie gastrointestinali sono la causa principale di IDA negli uomini e nei pazienti più anziani, mentre nelle donne in età fertile, la causa più frequente è da riscontrare nell'ipermenorrea. Negli Stati Uniti, la prevalenza di IDA era del 5,0% ± 0,4% e 2,6% ± 0,7% rispettivamente per le donne non gravide (dai 15 ai 49 anni) e in gravidanza (di età compresa tra 12 e 49 anni). In Europa, la prevalenza di IDA in donne apparentemente sane in età riproduttiva risultava comparabile tra Danimarca (2,3-4,9%), Norvegia (4,7%), Belgio (3%), Paesi Bassi (4,0%), Finlandia (5,9%), Francia 4,4%), Spagna (3,9%) e Svezia (6,9%). **Nonostante la presenza di numerose pubblicazioni atte a valutare la prevalenza di tale malattia, sono assenti studi che mettono in luce differenze di genere nei determinanti di IDA in Europa.**

Lo studio

Per rispondere a tali quesiti, basandosi su un precedente lavoro svolto da SIMG

su tale tematica, sono stati investigati i determinanti di IDA nelle femmine e nei maschi prendendo in considerazione quattro differenti paesi europei, in particolare Italia, Belgio, Germania e Spagna. L'Italia ha partecipato a questo studio mettendo a disposizione le analisi condotte sul database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD), che raccoglie



le informazioni di circa 800 medici di Medicina Generale italiani.

Sulla base del numero di anni coperti dai vari database, la popolazione in studio è stata selezionata tra il 1 gennaio 2000 e 31 dicembre 2013 per l'Italia e dal 1 gennaio 2006 al 31 dicembre 2013 per i restanti paesi.

I determinanti di IDA sono stati valutati per la coorte di pazienti a partire dal primo contatto con il loro medico di famiglia tra il 1 gennaio 2002 e il 31 dicembre nel 2012,

mentre per Germania, Spagna e Belgio, tra il 1° gennaio 2008 e il 31 dicembre 2010. Dallo studio emergeva come l'età risultasse fortemente associata all'insorgenza di IDA per entrambi i sessi. Nello specifico, per le femmine si osservava un range di rischio tra il 2.09 (adjusted Hazard Ratio) (95% CI 1.04–4.21) per la fascia di età 85–89 in Spagna fino al 7.94 (95% CI 4.22–14.96) tra i 30 e 34 anni per il Belgio.

Allo stesso modo, nei maschi il rischio di IDA aumentava con l'età a partire dalla fascia d'età compresa tra i 65 ed i 69 anni, con un valore di 1,90 (95% CI 1,25-2,90) per la Germania a 14,96 (95% CI 1,97-113,42) tra pazienti ultra novantacinquenni in Spagna.

Per quanto riguarda i segni e sintomi considerati, nelle femmine la cefalea e l'alopecia risultavano fortemente associate con il rischio di IDA in tutti e quattro i paesi considerati. Diversamente la debolezza fisica risultava associata a IDA in tutti i paesi, tranne che per la Spagna. Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile, la debolezza e la cefalea risultavano associate positivamente con IDA rispettivamente per l'Italia e per la Germania.

Prendendo in considerazione eventuali condizioni concomitanti, emergeva come la gravidanza fosse associata a IDA in tutti e quattro i paesi, così come la metrorragia (escluso il Belgio). Per queste tipologie di pazienti è ben documentata in letteratura l'efficacia derivante dall'utilizzo di supplementi a base di ferro nel risolvere tale

stato carenziale, e di conseguenza migliorarne la sintomatologia. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'utilizzo di tali supplementi nelle donne in gravidanza, generalmente 30 mg giornalieri.

L'obesità nel sesso femminile risultava associata a IDA in Germania Spagna e Italia, mentre per il sesso maschile solamente per la Germania e Spagna.

Il paziente obeso è notoriamente associato ad uno scarso assorbimento di ferro dalla dieta, con un conseguente incremento nel fabbisogno e/o una compromissione nel suo assorbimento. Tale condizione è spesso secondaria ad un uso di antiacidi per il controllo del reflusso gastroesofageo, tipico in tali pazienti.

Inoltre, l'obesità comporta nel paziente un continuo stato infiammatorio subclinico, il quale potrebbe giocare un ruolo centrale nell'insorgenza di IDA.

Dallo studio emergeva come i pazienti con malattia caratterizzata da una perdita di sangue o malassorbimento a livello gastrointestinale presentassero un rischio elevato di sviluppare IDA.

Diversamente, solo per la Germania e solo per il sesso femminile, la presenza di protesi valvolari cardiache risultava associata all'insorgenza di tale patologia. Questo è sostanzialmente dovuto al presentarsi di emolisi successiva alla sostituzione valvolare o a causa di una disfunzione della valvola stessa. Inoltre, può essere presente una collisione tra il sangue rigurgitato e l'apparato valvolare.

Per quanto concerne l'utilizzo di farmaci, i pazienti di sesso femminile presentavano un rischio del 13-14% in più di sviluppare IDA rispetto ai non utilizzatori. Nel caso di un utilizzo di FANS, il rischio di insorgenza di anemia risultava opposta in base al paese considerato. **In particolare, considerando i dati italiani, l'utilizzo di FANS risultava inversamente associato all'insorgenza di IDA sia per i maschi [0.93 (95% CI 0.91–0.96)] che per le femmine [0.94 (95% CI 0.90–0.98)];** quindi emergeva come fattore protettivo. Diversamente, per Germania e Spagna, si evidenziava un rischio tra

il 15% ed il 31%. Il quale raggiungeva un valore pari al 44% per i maschi in Germania. Questa differenza potrebbe essere spiegata dall'uso di inibitori di pompa-protonica (PPI), tipologia di farmaci molto usata nel nostro paese, e dal loro effetto protettivo in relazione ai sanguinamenti determinati dai FANS.

Al contrario, l'associazione tra aspirina e l'insorgenza di IDA per tutti e quattro i paesi, è mediata probabilmente dal suo utilizzo in prevenzione cardiovascolare.

Analogamente, **anche l'uso di antiacidi/farmaci antiulcera o per il reflusso gastroesofageo, risultava associato all'insorgenza di IDA per tutti e quattro i paesi considerati, tranne che per l'Italia.** La produzione di acido gastrico modificata da tali farmaci è di fondamentale importanza nell'assorbimento intestinale di ferro. Inoltre, **la scarsa associazione emersa in Italia, è probabilmente da implicare al frequente uso concomitante di PPI e FANS, con la conseguente diminuzione di eventi emorragici gastrointestinali.**

Infine, valutando il livello di comorbidità sulla base del Charlson index, emergeva un crescente aumento nel rischio tra l'insorgenza di IDA ed il punteggio del suddetto score. In particolare, considerando i pazienti di sesso femminile, per tutti e quattro i paesi, si osservava un incremento di rischio di IDA dal 39% fino al 94% in più per le pazienti con Charlson index >2, rispetto ai pazienti con un punteggio di zero.

Tale associazione risultava ancora più forte nei pazienti di sesso maschile, soprattutto per il Belgio [2.28 (95% CI 1.63–3.19)], la Germania [2.10 (95% CI 1.89–2.34)] e la Spagna [2.04 (95% CI 1.79–2.32)].

In conclusione, i risultati di tale studio possono aumentare la consapevolezza e la conoscenza nei Medici di Medicina Generale sui fattori di rischio di IDA. In tal senso, il Medico di Medicina Generale dovrebbe spronare soprattutto le donne in età fertile ad aderire al meglio possibile a quelle che sono le indicazioni sull'assunzione di ferro e monitorarne in maniere regolare

i livelli.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio mette in luce la rilevanza scientifica del database Health Search che al pari di altri database, come quelli presenti in tale studio, viene frequentemente impiegato per condurre analisi real world di grande rilevanza clinica ed epidemiologica.

Difatti, solo attraverso l'utilizzo di dati clinici oggettivi (spese sanitarie effettive, diagnosi delle malattie croniche, risultati dei test, prescrizioni di farmaci, test diagnostici ambulatoriali, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) e di buona qualità raccolti per un ampio campione della popolazione, è possibile andare ad analizzare e condurre tali tipologie di studi.

In questo modo, **i dati del mondo reale ed in particolare della Medicina Generale, posso essere usati così da mettere in luce i determinanti di tale patologia ed aiutare il Medico di Medicina Generale nella gestione e identificazione di tale paziente durante la pratica clinica quotidiana.**

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

La raccolta di informazioni cliniche informatizzate ha conosciuto un forte aumento negli ultimi anni e svariati centri europei hanno creato banche dati contenenti informazioni genetiche e biologiche dei singoli pazienti. Il progetto EMIF (European Medical Information Framework) si pone l'obiettivo di armonizzare informazioni differenti presenti sul territorio europeo, mediante una struttura integrata ed efficiente.



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

Il progetto EMA_TENDER (EU-ADR Alliance) nasce dal precedente progetto EU-ADR e ha lo scopo di studiare tre specifiche problematiche di sicurezza da farmaci: a) modalità e determinanti di impiego dei contraccettivi orali, b) monitoraggio dei rischi da pioglitazone e c) associazione tra bifosfonati e disturbi cardiovascolari. Il progetto impiega database clinici, tra cui Health Search IMS LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



OCSE PSA Early Diagnosis Project – PSA

www.oecd.org

Il progetto OCSE si propone di valutare le modalità di impiego del test per i livelli del PSA (Prostate-Specific Antigen) nella diagnosi precoce del cancro della prostata. A tale fine il progetto utilizza database di Medicina Generale di diverse nazioni europee, tra cui Health Search IMS LPD per l'Italia. Lo studio consentirà di identificare le modalità di impiego del test PSA più efficienti nel diagnosticare in maniera precoce il cancro della prostata.



Safeguard Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

Il progetto SAFEGUARD ha l'obiettivo di valutare e quantificare i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari e pancreatici dei farmaci antidiabetici. Il progetto, oltre all'analisi delle segnalazioni spontanee e alla conduzione di studi sull'uomo, prevede l'impiego di database contenenti informazioni cliniche e terapeutiche di più di 1,7 milioni di pazienti in USA e in Europa, tra cui quelli inclusi in Health Search IMS LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

Il CEIS Tor Vergata è un centro di ricerca economica istituito presso l'Università di Roma Tor Vergata riconosciuto a livello internazionale. Il CEIS è impegnato a produrre e diffondere ricerca di eccellenza e analisi per la promozione dello sviluppo economico sostenibile, e per ampliare e migliorare le opzioni disponibili per politiche pubbliche a livello nazionale e internazionale.



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

La collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha l'obiettivo di esaminare la natura e l'incidenza delle malattie croniche nella popolazione italiana, in particolare per ciò che concerne le malattie metaboliche (diabete, sovrappeso, obesità) e l'impatto delle malattie cardiovascolari (stroke, infarto e scompenso cardiaco).



ISTAT

www.istat.it

La collaborazione con l'ISTAT prevede lo scambio di informazioni e competenze che consentano significativi avanzamenti nell'analisi e nella comprensione dell'utilizzo dei servizi e dei costi in ambito sanitario e dello stato di salute della popolazione in Italia.



Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane ha lo scopo di monitorare, secondo criteri di scientificità, l'impatto dei determinanti organizzativi e gestionali su cui si fondano attualmente i Sistemi Sanitari Regionali e trasferire i risultati della ricerca ai responsabili regionali, aziendali e alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

Health Search Dashboard è un innovativo strumento di reportistica e analisi epidemiologica basato sul Database Health Search.

La piattaforma offre l'accesso a cruscotti progettati per semplificare il processo esplorativo e abilitare la valutazione multi-dimensionale dei dati. Grazie a numerose funzionalità grafiche interattive (mappe, tabelle, grafici) è possibile analizzare le differenze territoriali, di genere ed età con analisi puntuali e di trend temporale.



Health Search Dashboard

L'accesso è riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search attraverso il sito:

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



Il Team di Ricerca SIMG-Health Search partecipa attivamente allo sviluppo del software MilleGPG. A voi ricercatori Health Search, Millennium ha dedicato un listino speciale ed esclusivo di tale programma, offrendo licenza gratuita ed il canone ad un costo ridotto del 50% per il I anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a contattare l'ufficio commerciale Millennium al numero verde:
800 949 502



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00 + IVA

GRATUITO

Canone annuo: € 200,00 + IVA

€ 100+IVA

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IQVIA HEALTH LPD che sottoscriveranno personalmente il "contratto di cessione in licenza d'uso del prodotto software MilleGPG e prestazioni dei servizi connessi"



REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

PACINI EDITORE MEDICINA

PACINI EDITORE MEDICINA

Leader
nell'editoria
medico scientifica

www.pacinimedicina.it



Blog
con approfondimenti
e interviste
ad autorevoli
opinion leader

Newsletter
iscriviti per restare
aggiornato
sulle nostre
attività editoriali

Ampio archivio
per l'aggiornamento
medico:

accesso gratuito



www.facebook.com/pacinimedicina

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Disturbi osteoarticolari

Roberto Pozzoni

Centro di Traumatologia dello Sport, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Il dolore osteoarticolare ha eziologia multifattoriale e può dipendere da una causa traumatica o infiammatoria/degenerativa; i traumi possono essere causati da evento diretto (i cui sintomi si presentano nel punto di contatto) o traumi indiretti (quando i sintomi si presentano lontano dal punto di contatto); tra questi distinguiamo contusione, distorsione, frattura, lesione muscolare o tendinea, lussazione o sub lussazione con sintomatologia acuta o cronica.

Dolori osteoarticolari a-traumatici sono da ascrivere principalmente alle malattie reumatiche; l'OMS le classifica al primo posto come causa di dolore e disabilità in pazienti over 65. Altre patologie di natura metabolica e tumorale possono essere causa di artralgie.

Dolori post traumatici

Indagare il meccanismo traumatico può essere d'aiuto a capire se, dopo un trauma, possano residuare conseguenze più o meno gravi. Molto spesso i sintomi acuti sono difficili da interpretare e non è facile orientarsi nel richiedere esami strumentali dedicati, capaci di dirimere il dubbio diagnostico. In linea generale tutti i meccanismi traumatici portano alla comparsa di tumefazioni e/o aree ecchimotiche accompagnate da possibili soffusioni emorragiche.

Deve essere eseguito un esame obiettivo semplice (test clinici specifici sono da riservare allo specialista); in particolare è fondamentale l'osservazione (presenza di tumefazioni, deviazioni assiali e deformità articolari), la digitopressione (alla ricerca del punto anatomico doloroso ma anche di eventuali soluzioni di continuità, espressione clinica di lesioni parziali o a tutto spessore delle strutture anatomiche sottostanti), la valutazione della limitazione o impotenza funzionale e la ricerca dei segni clinici di

infiammazione (calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa).

La presenza di una deformità del profilo anatomico dell'articolazione deve sempre far sospettare una frattura o una lussazione. Gli eventi traumatici con anamnesi ed esame obiettivo sospetto devono prevedere una batteria di esami strumentali, solitamente non invasivi, tra i quali:

- **ecografia:** utile a indagare l'apparato muscolo-scheletrico nel caso di traumi a bassa energia che abbiano coinvolto muscoli, tendini e strutture capsulo-legamentose superficiali. Esame semplice poco costoso ma utilissimo soprattutto nel caso di sospette lesioni tendinee;
- **radiologia convenzionale:** primo esame da richiedere nel caso di traumi a media-alta energia, con sospetto diagnostico di frattura o lussazione; utile nell'evidenziare patologie ossee di origine tumorale;
- **R.M.:** indicata in traumi diretti e indiretti a bassa, medio e alta energia che abbiano portato a un sospetto diagnostico di lesioni capsulo-legamentose intra-extra articolare o di lesioni muscolo-tendinee profonde; utile anche per evidenziare alterazioni osteoarticolari (edema osseo) o fratture composte misconosciute all'indagine radiografica. Per indagare l'apparato muscolo-scheletrico è fondamentale utilizzare apparecchiature dedicate ad alto campo che abbiano una risoluzione di 1,5 tesla; risonanze a basso campo non sono affidabili e possono spesso fornire immagini in contrasto con il dato obiettivo. Le immagini sono elaborate sui 3 piani dello spazio (assiale, coronale e sagittale) fornendo informazioni sulla composizione biochimica dei tessuti, densità cellulare, perfusione ematica

e metabolismo. Confrontare i dati strumentali con il dato clinico aiuta a porre diagnosi corretta.

- **T.C.:** esame dirimente dubbi diagnostici legati all'integrità dell'osso, capace di fornire prevalentemente informazioni di tipo morfologico e quantificare il danno osteoarticolare soprattutto in caso di fratture pluriframmentate. A oggi si utilizzano apparecchiature con basse radiazioni a 2d e 3d, capaci di ricreare l'esatta anatomia del distretto corporeo; molto utili allo specialista in caso di intervento chirurgico di riduzione e sintesi delle fratture;
- **T.C. e R.M. con mezzo di contrasto:** sono fondamentali per definire dubbi diagnostici complessi.

Meccanismi traumatici identici possono provocare conseguenze differenti in virtù dell'età del paziente: un trauma distorsivo-contusivo potrebbe determinare una frattura nell'anziano e un distacco osteocondrale in un soggetto in età pediatrica-adolescenziale, le cui estremità ossee sono ancora dotate di metafisi di accrescimento. Il trattamento conseguente al trauma avrà procedure simili ma tempi di guarigione e risoluzione differenti; in tutti i casi sarà indicata l'immobilizzazione in attesa di sapere se proseguire con trattamento conservativo o chirurgico la cui decisione è di pertinenza specialistica. I bendaggi articolari devono essere eseguiti con materiale elastico in modo da poter graduare la compressione; iniziare il bendaggio dall'estremità dell'articolazione favorendo così una compressione graduale senza creare "lacci" ischemici, spesso responsabili di dolore, tumefazione e parestesie.

In linea generale in caso di eventi traumatici è utile consigliare riposo articolare, crioterapia e controllo del dolore con antidolorifici e

automedicazioni capaci di ridurre l'edema e la sintomatologia locale.

Il protrarsi della sintomatologia oltre i 5-7 giorni deve portare a indagini più approfondite.

Le **contusioni** con integrità cutanea non devono destare preoccupazione; vanno trattate con terapie antidolorifiche e locali di automedicazione, crioterapia nelle fasi acute e bendaggio. Una rivalutazione a distanza è consigliata al fine di escludere la formazione di ematomi che potrebbero essere responsabili di compressioni dei tessuti molli sottostanti e della comparsa di sintomi vascolo-nervosi all'estremità degli arti.

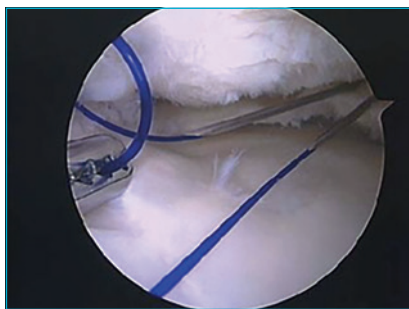
Distorsioni: perdita momentanea e reversibile della congruità articolare dovuta a un movimento anomalo a carico dell'articolazione.

Possono avere conseguenze importanti con lesioni capsulo-legamentose di vario grado e interessamento osseo dei capi articolari. Ricercare i sintomi è fondamentale per avere un sospetto diagnostico e consigliare la visita specialistica; sintomi soggettivi e oggettivi di instabilità, cedimento articolare e limitazione funzionale sono un importante campanello di allarme che portano a consigliare riposo articolare, crioterapia, riduzione o esclusione dal carico nel caso siano interessati gli arti inferiori; il ricorso a farmaci disponibili senza obbligo di ricetta quali, ad esempio, antinfiammatori locali e medicinali a base di sostanze capillaro-protettrici possono essere utili a ridurre l'edema e i sintomi locali.

Gli esami strumentali di base prevedono le Rx standard nelle proiezioni A/P e Laterale al fine di escludere l'associazione con una frattura; esami più approfonditi, quali T.C. o R.M., utili a indagare eventuali danni capsulo-legamentosi, devono essere richiesti dopo visita specialistica. I traumi distorsivi sono sicuramente più frequenti in ambito sportivo, ma non dobbiamo dimenticare che eventi traumatici "banali" accompagnati da meccanismo "torsionale" possono essere gravi soprattutto se interessano gli arti inferiori di persone anziane con inabilità temporanea e instabilità articolare cronica oggettiva e soggettiva.

Negli ultimi anni l'evoluzione dei materiali in ambito sportivo ha determinato un aumento delle lesioni legamentose e meniscali a carico delle articolazioni, in particolare

FIGURA 1.
Sutura meniscale.



del ginocchio. Le lesioni del Legamento Crociato Anteriore (L.C.A.) e dei menischi sono in aumento soprattutto nella popolazione adolescente, questo per i maggiori carichi di lavoro durante gli allenamenti, alla maggior performance durante le competizioni e, non per ultimo, per i materiali e campi da giuoco sempre più performanti. Le lesioni meniscali, soprattutto in età adolescenziale, devono essere trattate conservativamente tranne che per alcune lesioni definite instabili, dove l'approccio chirurgico deve prevedere un tentativo di riparazione mediante sutura; le lesioni della porzione vascularizzata del menisco hanno elevate possibilità di guarigione (Fig. 1). Una lesione capsulo-legamentosa cronica può portare a un lento ma progressivo deterioramento delle superfici articolari e conseguentemente accelerare i processi degenerativi artrosici. Per questo motivo la moderna chirurgia ortopedica mira a ricostruzioni anatomiche (Fig. 2).

Lussazione: perdita di contatto tra due capi articolari. Interessa tutte le articolazioni mobili per trauma diretto o indiretto, può associarsi a frattura. Impotenza funzionale e deviazione assiale del segmento interessato sono i principali segni clinici. È una situazione potenzialmente pericolosa poiché la dislocazione dei capi articolari può determinare lesioni capsulari/legamentose, nervose e/o vascolari che devono essere immediatamente diagnosticate attraverso l'obiettività periferica. È raccomandato non provare a ridurre la lussazione almeno fino all'esecuzione di una Rx al fine di escludere l'associazione di una frattura. Il trattamento conservativo o chirurgico compete allo specialista, obiettivo primario sarà ridurre i capi ossei ripristinando la normale congruenza

FIGURA 2.
Ricostruzione anatomica del L.C.A.



articolare. L'immobilizzazione provvisoria può prevenire le suddette complicanze vascolo-nervose.

Frattura: una prima semplice ma importante classificazione consente di distinguere le fratture in chiuse e aperte, composte e scomposte, articolari ed extra-articolari. Possono essere causate sia da trauma diretto sia da trauma indiretto.

Nei soggetti giovani la frattura è principalmente data da un evento traumatico durante attività sportiva o in seguito a incidenti della strada. Alcune fratture, definite patologiche, sono causate da traumi di lieve entità che intervengono su segmenti scheletrici debilitati e provati da patologie in corso nel paziente. È il caso, ad esempio, di pazienti affetti da tumori e osteomieliti.

Rare sono le fratture da "stress" principalmente a carico degli arti inferiori. Queste fratture devono essere sospettate in assenza di traumi significativi. Si realizzano prevalentemente in soggetti sportivi e si verificano dopo intensa attività fisica; la clinica è rappresentata da dolore spontaneo ed elettivo alla palpazione del segmento osseo, limitazione funzionale spesso accompagnata da tumefazione e non si osservano deviazioni assiali dei segmenti ossei. Necessaria una indagine radiografica supportata, in caso di dubbio, da una R.M.

Molto frequenti nell'anziano, per caduta accidentale, le fratture di femore e dei somi vertebrali.

La maggior parte delle fratture osteoporotiche si verificano nelle regioni metaepifisarie delle ossa lunghe ¹ e presentano un tasso di mortalità globale del 21%, mentre del 35% per le persone di età superiore ai 60 anni a un anno dall'evento traumatico ². Il diabete è associato a un aumento

di mortalità dopo frattura dell'anca in tutte le età, anche se la percentuale diminuisce con l'avanzare dell'età³.

Il paradosso dell'obesità sembra essere vero per i pazienti con frattura dell'anca di età pari o superiore a 65 anni; hanno maggiore possibilità di fratturarsi pazienti con malnutrizione e stato di sottopeso piuttosto che quelli con status di sovrappeso o obesità⁴.

Un onere finanziario importante per il Sistema Sanitario Nazionale sono le fratture in soggetti di età inferiore ai 70 anni non osteoporotici; ciò suggerisce che il trattamento farmacologico dell'osteoporosi non può garantire la riduzione della spesa pubblica, né tantomeno ridurre in percentuale rilevante il numero di fratture⁵.

La sintomatologia è caratterizzata da dolore e dalla limitazione/impotenza funzionale. Nelle fratture scomposte, che interessano ossa lunghe, è sempre presente la deformità anatomica. In particolare l'atteggiamento in extra-rotazione del piede, deve far sospettare una frattura sottocapitata o pertrocanterica di femore. Le fratture esposte hanno un elevatissimo rischio di infezione; è fondamentale lavare la zona di esposizione dell'osso e proteggerla, se possibile, con materiale sterile al fine di ridurre la possibilità di contaminazione batterica. Immobilizzare l'arto, anche con "oggetti di fortuna", può ridurre il movimento preternaturale dei monconi di fratture e conseguentemente il dolore. Il trattamento è specialistico e può essere sia conservativo sia chirurgico. Il trattamento conservativo prevede il confezionamento di un apparecchio gessato tradizionale o in materiale termoplastico; sono in commercio tutori articolati di facile utilizzo, degni sostituti dei convenzionali gessi. Il trattamento conservativo è solitamente riservato a fratture composte con buona integrità della superficie articolare, mentre il trattamento chirurgico prevede l'utilizzo di mezzi di sintesi metallici capaci di riallineare i monconi di frattura e di garantirne stabilità, condizione fondamentale a determinare la formazione di callo osseo. Alcune fratture pluriframmentarie scomposte, particolarmente complesse, in prossimità delle principali articolazioni dell'arto superiore o inferiore, richiedono invece un trattamento sostitutivo mediante l'impianto di protesi. Anche nel caso di

fratture è importante valutare l'integrità del sistema vascolare e/o nervoso saggiando il polso periferico, la motilità e la sensibilità tattile dolorifica a valle della frattura.

Dolori osteoarticolari

Il dolore osteoarticolare può essere acuto o cronico per forme infiammatorie o degenerative.

Le patologie osteoarticolari possono dividersi in intra- e peri-articolari; tra le patologie intra-articolari le più comuni nei soggetti adulti sono l'osteoartrosi, l'artrite reumatoide e le artropatie da depositi di cristalli, mentre per le patologie periarticolari le più comuni sono rappresentate da borsiti e tendinopatie.

Le articolazioni interessate sono prevalentemente quelle mobili sottoposte a carico.

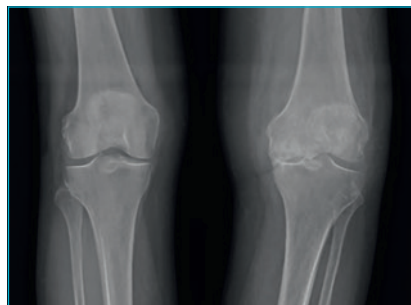
Nei soggetti in età pediatrica i sintomi sono prevalentemente legati a osteocondrosi/osteocondriti o al dolore muscoloscheletrico cronico (CMP) che è la terza causa più comune nei bambini e negli adolescenti⁶.

Tra i fattori predisponenti si ricorda:

- deviazioni assiali (coxavara/valga e ginocchio varo/valgo);
- sovrappeso;
- pregresse lesioni capsulo-legamentose e tendinee con instabilità articolare;
- pregresse fratture articolari complesse che residuano con linee articolari irregolari responsabili di alterazioni biomeccaniche e deviazioni assiali;
- lesioni osteocondrali o patologie cartilaginee in genere.

L'artrosi colpisce il 10% della popolazione dai 60 anni, è responsabile di una disabilità lavorativa nel 30% di soggetti con meno di 65 anni; in Italia ne sono affetti circa 4 milioni di persone⁷.

FIGURA 3.
Proiezione in carico.

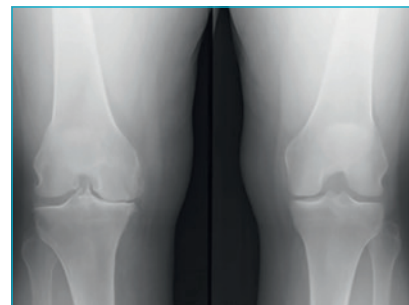


Dal punto di vista clinico il dolore osteoarticolare è spesso accompagnato da tumefazione articolare con sinoviti ricorrenti, limitazione funzionale e, in alcune articolazioni, da deformità del profilo osseo per la presenza di voluminosi osteofiti (segno indiretto di un quadro degenerativo artrosico). Il dolore è solitamente esacerbato dal movimento o, nel caso degli arti inferiori, dal carico tanto che è frequente la necessità da parte del paziente, di sostare e riprendere il cammino dopo alcuni secondi di sosta. L'esame strumentale per eccellenza rimane la radiografia che deve essere eseguita con proiezioni differenti. In particolare sono fondamentali nel caso degli arti inferiori, radiografie in carico (Fig. 3) e in proiezione di Rosenberg in grado di quantificare la riduzione della rima articolare (Fig. 4).

Deviazioni assiali, la presenza di osteofiti, la riduzione dell'interlinea articolare quantificano l'usura articolare e pongono le basi per il trattamento più corretto che può essere conservativo o chirurgico. La R.M. aiuta a valutare lesioni associate dei tessuti molli e dei legamenti, la cui integrità è di fondamentale importanza per decidere, nel caso sia necessaria, il tipo di protesi da utilizzare. In commercio esistono protesi per quasi tutte le articolazioni con caratteristiche d'impianto differenti; l'impianto di alcune di queste può avvenire solo in assenza di lesioni legamentose, fondamentali a garantire la stabilità articolare e ridurre al minimo la possibilità di mobilizzazione protesica.

Il trattamento conservativo è indicato nei quadri non gravi dove è ancora conservata una discreta articolare e la sintomatologia dolorosa è intermittente, facilmente controllabile con l'uso di farmaci antidolorifici quali FANS, coxib e cortisonici. I FANS tut-

FIGURA 4.
Proiezione sec. Rosenberg.



tavia rappresentano il motivo di ricovero più comune per eventi avversi ed è quindi importante considerare il dosaggio, la durata del trattamento, la via di somministrazione e l'età del paziente⁸. La medicina rigenerativa, con il prelievo e il trattamento delle cellule staminali, potrebbe essere la cura del futuro ma, a oggi, le patologie articolari degenerative importanti hanno ancora indicazione chirurgiche di sostituzione protesica.

In Italia sono stati effettuati nel 2009 più di 159.000 interventi di sostituzione protesica, di cui circa il 58% interventi di protesi di anca, il 39% di ginocchio, il 2% di spalla e il restante 1% interventi su articolazioni minori.

Un'altra causa di dolore osteoarticolare è il mal di schiena. Una recente indagine online promossa da Assosalute evidenzia che oltre il 50,9% degli intervistati soffre di questa patologia. È presente a tutte le età (in aumento nell'età adolescenziale) e le donne sono maggiormente colpite. Molto spesso la causa dipende da vizi posturali. I tratti della colonna più sintomatici sono il cervicale e il lombare. Osservare il paziente può aiutare a capire la causa: disallineamenti delle spalle, del bacino e degli arti inferiori evidenziano in genere atteggiamenti scoliotici o scoliosi. La maggior parte degli episodi si risolvono spontaneamente entro qualche giorno con il riposo e l'uso di analgesici e miorilassanti. Al perdurare dei sintomi l'esame strumentale d'elezione è la radiografia, capace di

evidenziare deviazioni dei somi vertebrali sui tre assi, lo spazio intersomatico e il quadro degenerativo artrosico. Proiezioni oblique sono fondamentali nelle lombalgie dell'adolescente per escludere la lisi dell'istmo vertebrale, spesso accompagnata da uno scivolamento del soma (spondilolisi con listesi). Può essere d'aiuto l'ecografia addominale per escludere patologie associate di natura vascolare o renale. La R.M. è indicata per indagare i tessuti molli articolari e peri-articolari nel caso di sintomatologia nervosa periferica persistente. Attualmente si preferisce il trattamento conservativo con riposo, terapia antiinfiammatoria e miorilassante o a base di corticosteroidi. La chirurgia è riservata a casi selezionati di ernia discale e/o frattura somatica.

Conflitto di interessi

Roberto Pozzoni dichiara di non aver ricevuto finanziamenti e di non aver 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.

Bibliografia

- ¹ Wong RM, Thormann U, Choy MH, et al. *A metaphyseal fracture rat model for mechanistic studies of osteoporotic bone healing*. Eur Cell Mater 2019;37:420-30. doi: 10.22203/eCM.v037a25.
- ² Larsen P, Ceccotti AA, Elsoe R. *High mortality following distal femur fractures: a cohort study including three hundred and two distal femur fractures*. Int Orthop 2019 May 12.

doi: 10.1007/s00264-019-04343-9 [Epub ahead of print].

- ³ Madsen CM, Jantzen C, Norring-Agerskov D, et al. *Excess mortality following hip fracture in patients with diabetes according to age: a nationwide population-based cohort study of 154,047 hip fracture patients*. Age Ageing 2019 May 13. pii: afz048. doi: 10.1093/ageing/afz048 [Epub ahead of print].
- ⁴ Modig K, Erdefelt A, Mellner C, et al. *"Obesity Paradox" holds true for patients with hip fracture: a registry-based cohort study*. J Bone Joint Surg Am 2019;101:888-895. doi: 10.2106/JBJS.18.01249.
- ⁵ Mai HT, Tran TS, Ho-Le TP, et al. *Two-thirds of all fractures are not attributable to osteoporosis and advancing age: implication for fracture prevention*. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:3514-20. doi: 10.1210/jc.2018-02614.
- ⁶ Weiss JE, Stinson JN. *Pediatric Pain syndromes and noninflammatory musculoskeletal pain*. Pediatr Clin North Am. 2018;65:801-26. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.004.
- ⁷ Tarantino U, Baldi J, Lecce D, et al. *Il dolore cronico osteoarticolare nel paziente anziano: le opzioni chirurgiche*. G Gerontol 2012;60:118-25.
- ⁸ Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, et al. *Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis*. BMJ 2002;324:1488-92.
- ⁹ Funck-Brentano T, Nethander M, Movérare-Skrtec S, et al. *Causal factors for knee, hip and hand osteoarthritis: a Mendelian randomization study in the UK Biobank*. Arthritis Rheumatol 2019 May 16. doi: 10.1002/art.40928. [Epub ahead of print].

In collaborazione con Federchimica Assosalute

L'opinione del medico di medicina generale

Il dolore è il motivo per cui più frequentemente il cittadino richiede una visita dal suo medico di famiglia o accede al Pronto Soccorso dell'Ospedale più vicino. Si stima che un paziente su tre che accede all'ambulatorio del medico di medicina generale manifesti il problema dolore. Nell'80% dei casi il dolore è di origine nocicettiva, ovvero origina dal nocicettore in sede periferica, nei tessuti, a causa di un processo infiammatorio e/o degenerativo dei tessuti stessi. Le malattie causa di questo tipo di dolore sono rappresentate principalmente dall'artrosi (rachide, grandi e piccole articolazioni), dalle patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (lombalgie, cervicalgie, dolori muscolari) e dalle patologie secondarie a traumatismi.

Molto spesso l'assistito provvede spontaneamente ad assumere farmaci che ritiene analgesici seguendo l'intuito o le proprie conoscenze. In subordine il farmacista diventa il primo interlocutore e solo dopo alcuni giorni, quando viene oltrepassata la soglia personale di sopportazione del dolore, che eventualmente persiste, l'assistito chiede una consulenza al suo medico di famiglia o, meno spesso, a uno specialista (ortopedico, fisiatra in prima battuta). Non è trascurabile la quota di assistiti che su suggerimento o meno del "Dr. Google" ricorrono alla cosiddetta medicina complementare anche rivolgendosi a esperti in omeopatia, agopuntura, osteopatia e purtroppo anche a maghi e pranoterapeuti.

Il problema che si pone *in primis* per chi si occupa di salute pubblica è quello di educare gli assistiti a un'auspicata corretta automedicazione, definendo bene i confini e i limiti di tale pratica, allertandoli sui pericoli di una non appropriata autoprescrizione.

L'automedicazione, se è ben conosciuta, può risolvere molti problemi fra i quali l'inutile intasamento degli ambulatori dei medici di cure primarie e del pronto soccorso ospedaliero. Tuttavia è importante fare luce sulla confusione semantica riguardo ai farmaci "analgesici", senza obbligo di ricetta, che l'assistito può acquistare autonomamente in farmacia. L'Università ha preparato medici e farmacisti a catalogare i farmaci utilizzabili per controllare il dolore come antalgici-antinfiammatori-antipiretici, non così lo schema mentale dei pazienti, che viene sconvolto quando il medico per il dolore artrosico prescrive un farmaco ritenuto efficace solo per la febbre!

In realtà ciascun medico ha in mente le tabelle in cui si riportano i farmaci di questa categoria con accanto l'efficacia maggiore sul dolore, sulla infiammazione, sulla febbre. La maggior parte dei medici e dei farmacisti si è fatta anche una idea precisa sul farmaco antinfiammatorio (FANS) più efficace, anche se a priori, prima di essere testati su quel paziente, tutti i FANS hanno la medesima efficacia. Non così per il paziente con dolore che conosce bene sia la tollerabilità che l'efficacia di quel tipo di farmaco (per esempio uno specifico farmaco antinfiammatorio oppure il paracetamolo) per esperienza personale.

La conseguenza diretta di questa confusione può determinare alcuni comportamenti non corretti che il medico di medicina generale ha il compito di identificare e monitorare per evitare abusi e danni alla salute dei pazienti.

Il "fai da te" antalgico, può però facilmente scivolare dall'automedicazione all'autoprescrizione. Questo è un fenomeno ben noto ed emblematico è stato nel nostro Paese il "caso nimesulide". Dal 1984, il farmaco, pur avendo l'obbligo di ricetta, è stato per molto tempo risultato di auto-prescrizione e dispensato dai farmacisti italiani, che denunciavano la pressione da parte dei clienti per acquistarlo. L'evidente efficacia sulla infiammazione e sul dolore e i modesti effetti indesiderati sintomatici inducevano gli assistiti a un utilizzo incontrollato, cessato solo con l'introduzione delle limitazioni date dalle indicazioni ristrette ed all'obbligo della ricetta non ripetibile.

Educare gli assistiti alla corretta automedicazione antalgica significa innanzi tutto identificare gli assistiti che, portatori di patologia osteo-articolare, presentano controindicazione all'utilizzo di FANS (patologia gastrica, ipertensione negli anziani, cardiopatia in labile compenso, TAO, insufficienza renale, terapia con ASA): comunicare loro che in caso di dolore debbono utilizzare paracetamolo, che è un analgesico che, pur non agendo sulla causa infiammatoria del dolore, può alleviare il dolore in attesa di una consulenza medica al suo persistere.

Rilevante è indagare le abitudini del paziente quando ha dolore e se ricorre all'automedicazione. In questo caso riportare in cartella i farmaci assunti Senza Obbligo di Prescrizione (SOP) oppure quelli OTC (*Over The Counter*), chiedere se sono stati ben tollerati, se sono comparsi effetti indesiderati e quanto sono stati efficaci è molto utile per scegliere, ad esempio nel caso di necessità future, quale farmaco scegliere tra i farmaci antinfiammatori disponibili.

La durata dell'automedicazione (in termini di giorni) può orientare il medico nella richiesta di nuovi accertamenti (se la lombalgia dura da più settimane in un paziente che si è auto-medicato il tempo di attesa per verificare l'efficacia della nuova terapia e per procedere con accertamenti radiologici o specialistici diminuisce).

Nel caso si identifichi il fenomeno dell'autoprescrizione, ovvero si accerti che il paziente assume farmaci SOP/OTC con posologie aumentate (quindi non appropriate) o farmaci per cui è d'obbligo la prescrizione medica, è necessario comunicare al paziente stesso il rischio potenziale/reale di effetti collaterali anche gravi, segnalando in cartella il comportamento a rischio.

Nei casi in cui, per controllare il dolore osteoarticolare, sia necessario l'intervento del medico il paziente deve trovare risposta *in primis* dal medico di medicina generale. Solo un 5% dei pazienti dovrebbe avere necessità di accedere ai nodi della Rete di Terapia del Dolore (Spoke e Hub) quando il dolore nocicettivo persiste oppure il dolore presenta caratteristiche di dolore neuropatico. Per la risoluzione delle cause che hanno determinato la sindrome dolorosa sono necessari specialisti d'organo (ortopedici, fisiatra, neurochirurghi ecc.) ed è stato ben descritto in questo articolo.

Pierangelo Lora Aprile
SIMG

Probiotici: *in vivo* vs *in vitro*

Lorenzo Morelli

Direttore DiSTAS - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari, Facoltà di Scienze Agrarie, alimentari e ambientali, Università Cattolica del Sacro Cuore Piacenza-Cremona

Riassunto. Numerosi lavori scientifici riportano dati relativi alla validazione *in vitro* di microrganismi ad azione probiotica. Dal punto di vista microbiologico questi test necessitano di una validazione *in vivo*, altrimenti rimangono dei puri esercizi di laboratorio. A livello internazionale, i test *in vitro* sono accettati e utilizzati per determinare i meccanismi d'azione di batteri che abbiano già una forte caratterizzazione di efficacia nell'uomo.

Probiotico è un termine coniato negli anni '60, attraverso una strana mistura di latino ("pro": a favore) e greco ("biotico": della vita) per definire dapprima sostanze e poi microrganismi con azione di supporto alla crescita delle comunità microbiche ospitate in vari organi degli animali, compreso l'intestino umano¹. Talvolta già l'etimologia della parola pone problemi, perché numerosi testi definiscono di derivazione "greca" *tout court* la parola, con la divertente conseguenza di attribuire al termine il significato di "prima della vita" (se anche "pro" fosse mutuato dal greco e non dal latino). La doppia "identità" della parola si riflette anche nella duplicità dell'interesse scientifico, che ha aspetti clinici ma anche microbiologici.

L'attenzione verso i probiotici si è concretizzata negli ultimi anni in un elevatissimo numero di pubblicazioni (circa 12.000 secondo PubMed) con una forte presenza di trial clinici (poco meno di 2.000) a loro volta esaminati da circa 4.000 *reviews* e meta-analisi; proprio questo alto numero di articoli "descrittivi" (il doppio dei trial clinici) suggerisce come questo argomento sia esaminato da molti autori, con diversi punti di vista e opinioni. Sembra quindi d'interesse rivolgere una qualche attenzione agli alcuni aspetti microbiologici dei probiotici, visto che "gli ingredienti attivi" non solo altro che microrganismi.

I microrganismi nelle definizioni di probiotico

"Probiotico" si caratterizza quindi come parola antitetica ad "antibiotico", non solo etimologicamente ma anche come concet-

to: il supporto allo stato di salute si ottiene aumentando la presenza microbica e non diminuendola; a tale scopo è fondamentale che i microrganismi utilizzati siano in grado di sopravvivere all'acidità presente durante il transito gastrico e all'azione tensio-attiva dei sali di bile presenti nell'intestino tenue, per poi riprodursi nel colon.

Un'analisi delle definizioni riportate in Tabella I evidenzia come il termine abbia assunto significati diversi, a partire dalla definizione originaria, che oggi si identificherebbe più con le sostanze ad azione prebiotica che con i microrganismi benefici, cambiando poi radicalmente e ponendo l'accento sui "microrganismi" (sempre vivi e vitali) e introducendo la necessità di una "adeguata quantità" che, per altro, non ha mai raggiunto un vero *consensus* da parte del mondo scientifico, mentre le autorità regolatorie, incluse quelle Italiane, citano la quantità di 1 miliardo/giorno come quella minima per poter definire un probiotico.

Oggi la definizione FAO/OMS può essere considerata abbastanza stabilizzata¹ e, soprattutto, accettata non solo dal mondo scientifico ma anche dagli organismi regolatori di molti stati, incluso quello Italiano, con alcuni punti fermi:

- i probiotici sono microrganismi vivi e vitali al momento dell'uso;
- la loro efficacia è legata al consumo di un'adeguata quantità;
- il loro uso deve portare un beneficio per la salute o il benessere.

In tutte le definizioni comparse nel corso degli anni si pone l'accento sulla necessità che i microrganismi siano vivi e vitali al momento

del consumo (e quindi i microrganismi trattati a caldo, come i cosiddetti "tindalizzati", definizione per altro microbiologicamente non corretta, non corrispondono alla definizione di probiotico); questa necessità, a sua volta, ha spinto a sperimentare metodi *in vitro*, più o meno complessi, per valutare, prima dell'uso *in vivo*, la possibilità dei microrganismi in esame di sopravvivere alle condizioni acide durante il transito gastrico e all'azione tensio-attiva dei sali di bile.

I metodi pubblicati allo scopo sono numerosi, inclusi alcuni molto sofisticati che comprendono una pluralità di contenitori posti in serie a simulare i vari tratti dell'intestino².

Il valore dei test *in vitro*

È bene chiarire il significato che il documento FAO/OMS attribuisce ai metodi *in vitro* per stabilire le potenzialità probiotiche di un microrganismo.

La sezione 6 del documento del 2001 (*Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*) riporta che: "adeguati studi *in vitro* dovrebbero stabilire i potenziali benefici per la salute dei probiotici prima di intraprendere trial *in vivo*".

Quindi i metodi *in vitro* sono da considerarsi solo come preliminari ai trial *in vivo*, ma non possono sostituirli; avendo avuto l'onore di essere uno dei membri del *working group* che ha steso il documento FAO/OMS ricordo come la preoccupazione del gruppo fosse quella di non veder proliferare i trial nell'uomo senza una base preliminare di osservazioni.

TABELLA I.

Le definizioni di "probiotico".

Definizione	Autori	Referenza
Sostanze che prolungano la fase logaritmica di crescita in altre specie microbiche	Lilly & Stillwell 1965	<i>Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms.</i> Science 1965;147:747-8
Microorganismo vivente che esercita un effetto positivo sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale	Fuller 1989	<i>Probiotics in man and animals.</i> J Appl Bacteriol 1989;66:365-78
Organismi vivi che, consumati in quantità adeguata, conferiscono un beneficio all'ospite	Guarner & Schaafsma 1998	<i>Probiotics.</i> Int J Food Microbiol 1998;39:237-8
Organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite	FAO/OMS 2001	www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp
Microorganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore	Ministero Salute 2005, 2013, 2018	www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf

Lo stesso documento riporta poi che: "studi randomizzati, in doppio cieco e con controllo a placebo, dovrebbero essere effettuati per determinare l'efficacia di un prodotto probiotico. Il gruppo di lavoro riconosce come ci sia la necessità di studi nell'uomo in cui un numero adeguato di soggetti sia arruolato per ottenere la significatività statistica.

Quindi l'efficacia di un probiotico deve essere stabilita mediante trial nell'uomo; l'argomento era così rilevante che un anno dopo lo stesso gruppo di lavoro ha pubblicato un secondo documento (*Guidelines for the evaluation of probiotics in food*, 2002) dove si dice: "si nota inoltre come i dati *in vitro* disponibili per alcuni specifici ceppi non siano sufficienti per definirli probiotici. I probiotici per uso nell'uomo richiedono la dimostrazione di efficacia mediante studi condotti nell'uomo".

Quindi un primo scopo dei test *in vitro* è quello di permettere una prima selezione di nuovi ceppi potenzialmente probiotici, le cui proprietà andranno però obbligatoriamente verificate *in vivo*.

Una seconda applicazione dei test *in vitro* è quella della determinazione dei meccanismi di azione dei probiotici, a volte difficili o impossibili da analizzare *in vivo*.

Classico è l'esempio della scoperta del meccanismo di adesione di *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG). Brevettato³ in base a diverse caratteristiche, tra cui quella di adesione alle cellule intestinali umane ottenute da ileostomia, la sua capacità di permanere vivo e vitale nell'intestino

umano è dimostrata in oltre 100 *clinical trials* ma rimaneva da capire il meccanismo attraverso cui questo ceppo riusciva ad aderire agli epitelii intestinali.

La determinazione della sequenza nucleotidica del suo cromosoma ha consentito di individuare un complesso di geni che codificano per delle strutture di superficie (i pili) coinvolti in fenomeni d'adesione; si pensava che questi pili fossero caratteristiche dei batteri Gram negativi e non fossero presenti nei lattobacilli.

La creazione di mutanti del ceppo LGG⁴ con il *knock out* dei geni per i pili ha portato alla perdita dell'adesione alle linee cellulari, costituendo così la prima dimostrazione disponibile al mondo del meccanismo di adesione dei batteri probiotici all'epitelio intestinale. Questi test, che utilizzano ceppi geneticamente modificati, possono evidentemente effettuarsi solo *in vitro*.

I test *in vitro*

Dopo aver inquadrato il significato dei test microbiologici *in vitro*, sembra opportuno delineare alcune caratteristiche tecniche.

I primi test *in vitro*, condotti alla fine degli anni '80 del secolo scorso, sono serviti a discriminare la capacità di resistere a condizioni acide di lattobacilli isolati da yogurt o da intestino.

In un pionieristico ma per certi versi insuperato lavoro, Conway et al.⁵ confrontarono due ceppi di fermenti lattici isolati da yogurt con due lattobacilli isolati da intestino. I

risultati dei test *in vitro*, che comprendevano fra l'altro l'uso di succo gastrico aspirato da volontari, vennero poi confermati da uno studio *in vivo*, dove da volontari che avevano in precedenza ricevuto i batteri via sondino naso-gastrico venivano prelevati campioni del contenuto gastrico dopo 20, 40, 60, 90, 120 e 140 minuti.

A mia conoscenza questo è l'unico articolo che riporti un simile approccio, per altro molto invasivo, per la validazione di un test *in vitro*.

Ebbene i due ceppi di origine intestinale non solo dimostrarono di sopravvivere ai test *in vitro* ma furono anche ritrovati vivi nello stomaco dei volontari, almeno fino a 60 minuti dopo l'ingestione; nel 1987 entrambi questi ceppi erano classificati come *Lactobacillus acidophilus* ma oggi, alla luce della nuova tassonomia a base molecolare, sono identificati uno come *Lactobacillus gasseri* ADH e l'altro come *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

L'importanza dell'articolo del 1987 è data dall'aver validato *in vivo* quanto si andava proponendo come sistema *in vitro* e dal costituire uno dei pochi lavori scientifici in cui è stata effettuata questa validazione: la mancanza di questa validazione ha portato a proporre diversi metodi che si sono poi rivelati inconsistenti.

In un lavoro che riassume i risultati di un progetto europeo (EU FLAIR Project AGRF-CT91-0053) Charteris et al.⁶ dimostravano la differenza fra quella da loro definita "resistenza intrinseca all'acidità", misurata in laboratorio mediante saggi *in vitro*, e la

TABELLA II.
In vitro vs *in vivo*: alcuni esempi.

Referenza	Ceppo/prodotto analizzato <i>in vitro</i>	Risultato del test <i>in vitro</i>	Risultato <i>in vivo</i> con identificazione del ceppo	Referenza test <i>in vivo</i>
Jacobsen et al. 1999	<i>L. johnsonii</i> La1	Bassa resistenza all'acido	Identificazione del ceppo in 6/10 soggetti trattati con 10 ⁹ UFC	Giannotti et al. 2010
Dunne et al. 2001	<i>L. casei</i> F19	Non sopravvive dopo 30' in succo gastrico umano	Identificazione del ceppo in n. 6/30 volontari e aumento generalizzato della popolazione di lattobacilli nei volontari trattati	Sullivan et al. 2002
Bove et al. 2013	<i>L. plantarum</i> WCFS	Bassa sopravvivenza a pH 2	Positiva colonizzazione in diversi <i>clinical trials</i>	Review di van den Nieuwboer et al. 2016
Vecchione et al. 2018	Dicoflor	Riduzione significativa dopo 30' sia in condizioni acide che in succo intestinale simulato	Identificazione del ceppo colonizzante le mucose intestinali mediante PCR	Pagnini et al. 2018

“resistenza al transito gastrico” dimostrata direttamente nell'uomo. In conclusione gli autori dimostravano come i saggi *in vivo* misurassero la resistenza *in vitro* a pH bassi, non sempre correlata alla resistenza al transito gastrico misurata *in vivo*.

Già nel 2000 ⁷ facevo notare che ceppi risultati sensibili *in vitro* all'acido si erano poi dimostrati eccellenti colonizzatori dell'intestino umano.

L'anno seguente Jacobsen et al. ⁸, esaminando 45 ceppi del genere *Lactobacillus*, dimostrarono come ceppi con una ben documentata capacità di sopravvivere e riprodursi nell'intestino umano non riuscissero a superare i test *in vitro* quando effettuati per 4 ore a pH 2,5.

Questa incapacità veniva poi smentita da validazione *in vivo* riporta nello stesso articolo.

Questi e altri dati consentivano di osservare, già 19 anni fa ⁷, in un lavoro di *review*, come, quando si paragonano i dati ottenuti *in vitro* con quelli *in vivo*, i lattobacilli del gruppo *casei* (*casei*, *paracasei*, *rhamnosus*) siano molto sensibili *in vitro* all'acido anche se queste sono le specie di lattobacilli che più vengono isolate dai campioni fecali umani, a dimostrazione dell'adattamento di queste specie all'ambiente intestinale.

In lavori più recenti Del Piano et al. ^{9,10} hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenze di lattobacilli e bifidobatteri trattati con succo gastrico ricostruito in laboratorio era inferiore al 20% mentre gli stessi ceppi,

trattati con succo gastrico aspirato dallo stomaco di volontari, era fra il 15 e il 45%, con andamento ceppo-specifico.

Per quanto riguarda i test di resistenza all'acidità si può quindi concludere che la mancanza di una validazione *in vivo* ne riduce grandemente il valore, che l'uso di acidi o anche di succo gastrico simulato e l'uso di pH inferiori a 2,5 porta a risultati non correlabili con il comportamento *in vivo*.

Un secondo parametro frequentemente controllato mediante test *in vitro* è quello della resistenza alla bile; uno dei primi lavori ad adottare questo tipo di saggio ¹¹ dimostrò come la resistenza ai sali di bile fosse ceppo e non specie-specifica.

Da notare che la preparazione commerciale usata da questi autori era l'oxgall, a base di bile bovina; in effetti lo scopo degli autori era di selezionare dei batteri probiotici da utilizzare nei vitelli, ma l'uso di oxgall si è poi diffuso anche per saggiare ceppi probiotici da usare nell'uomo, in cui però la

composizione dei sali biliari è molto diversa da quella dei bovini.

In alcuni lavori, comunque, è stata utilizzata la bile umana e i risultati confermano una migliore sopravvivenza rispetto all'uso di preparazioni commerciali ¹¹.

Anche in questo caso si può concludere che i test *in vitro* devono essere utilizzati solo a fronte di una validazione *in vivo* e devono inoltre essere interpretati alla luce di tutte le conoscenze disponibili sui singoli probiotici analizzati.

Conclusioni

I test *in vitro* sono utili alle aziende che vogliono immettere sul mercato un nuovo ceppo probiotico per un primo screening che però, come abbiamo visto, potrebbe escludere ceppi in effetti capaci di colonizzare (Tab. II). Questo tipo di test è invece insostituibile per determinare i meccanismi di azione di vari ceppi probiotici.

Trarre conclusioni sulla capacità di soprav-

Messaggi chiave

1. I test *in vitro* di sopravvivenza alle condizioni acide e ai sali di bile hanno significato per uno screening iniziale, utile per le aziende produttrici ma di nessun significato clinico.
2. I test *in vitro* di sopravvivenza alle condizioni acide e ai sali di bile devono comunque essere validati *in vivo*, pena la perdita di significatività.
3. I test *in vitro* possono essere utili per capire i meccanismi d'azione dei probiotici, ma non per valutare la loro capacità di colonizzazione dell'intestino.

vivere alle condizioni gastrointestinali sulla base di analisi *in vitro* espone al rischio di errore; solo la validazione nell'uomo può fornire adeguate risposte.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con: Unione Europea, MIUR, Regione Lombardia, Regione Emilia Romagna, Fondazione Cariplo, Fondazione Invernizzi, Soremartec, Sanofi India, Coree Ltd Hong Kong, Prodotti Gianni srl, Bauli Spa, Lactalis.

Bibliografia

- ¹ Hill C, Guarner F, Reid G, et al. *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.
- ² Venema K, van den Abbeele P. *Experimental models of the gut microbiome*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:115-26.
- ³ Gorbach SL, Goldin BR. *L. acidophilus strains*. July 1991. US patent 5,032,399.
- ⁴ Segers ME, Lebeer S. *Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions*. Microb Cell Fact 2014;13(Suppl 1):S7.
- ⁵ Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. *Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells*. J Dairy Sci 1987;70:1-12.
- ⁶ Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, et al. *Development and application of an in vitro methodology to determine the transit tolerance of potentially probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium species in the upper human gastrointestinal tract*. J Appl Microbiol 1998;84:759-68.
- ⁷ Morelli L. *In vitro selection of probiotic lactobacilli: a critical appraisal*. Curr Issues Intest Microbiol 2000;1:59-67.
- ⁸ Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, et al. *Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans*. Appl Environ Microbiol 1999;65:4949-56.
- ⁹ Del Piano M, Ballarè M, Anderloni A, et al. *In vitro sensitivity of probiotics to human gastric juice*. Dig Liver Dis 2006;38:134.
- ¹⁰ Del Piano M, Carmagnola S, Ballarè M, et al. *Is microencapsulation the future of probiotic preparations? The increased efficacy of gastro-protected probiotics*. Gut Microbes 2011;2:120-3.
- ¹¹ Del Piano M, Strozzi P, Barba M, et al. *In vitro sensitivity of probiotics to human pancreatic juice*. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl 3):S170-3.

Prevenzione cardiovascolare: prima si inizia, meglio è

Arrigo Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Le malattie cardiovascolari (CV) su base ateromica costituiscono la principale causa di morte in tutto il mondo; si stima che circa 17,9 milioni di persone siano decedute per malattie CV nel 2016, pari al 31% di tutti i decessi a livello mondiale¹. In Europa, l'aterosclerosi e la cardiopatia ischemica costituiscono le principali cause di morte prematura e rappresentano il 42% di tutti i decessi prima dei 75 anni nelle donne e il 38% di tutti i decessi negli uomini². Uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'aterosclerosi è l'ipercolesterolemia: esistono evidenze convincenti a sostegno dell'efficacia della riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) nella prevenzione degli eventi CV, sia in prevenzione primaria che secondaria^{3,4}. In effetti, la riduzione dell'LDL-C come obiettivo primario è un concetto ben consolidato in tutte le linee guida sulla gestione della dislipidemia, comprese le recenti linee guida congiunte delle Società Europee di Aterosclerosi (EAS) e di Cardiologia (ESC)³. I risultati di studi recenti ci hanno permesso di andare oltre al concetto qualitativo che "la riduzione dell'LDL-C è fondamentale per la prevenzione delle malattie CV", per fornire informazioni quantitative più rilevanti circa i trattamenti disponibili. In particolare, questi nuovi studi forniscono risposte a domande pratiche ricorrenti, come ad esempio:

- Quando si deve iniziare la terapia per ridurre l'LDL-C?
- Quale riduzione di LDL-C ci si può attendere?
- Quanto velocemente ci si può attendere che avvenga tale riduzione?
- Quali sono i vantaggi?

Un importante studio, pubblicato nel 2017, ha confermato in modo inequivocabile (mediante un'analisi approfondita di diversi tipi di studi clinici e genetici) che l'LDL-C non è semplicemente un biomarcatore di alto rischio, ma anche un fattore causale diretto nella fisiopatologia della malattia CV⁵. L'esposizione a lungo termine agli interventi di riduzione dell'LDL-C è stata associata a una riduzione fino a 3 volte maggiore del rischio di malattia CV, rispetto al trattamento a breve termine⁵. Questi risultati hanno importanti implicazioni cliniche. Poiché l'effetto dell'LDL-C sul rischio CV sembra essere sia causale che cumulativo nel tempo, ridurre i livelli plasmatici di LDL-C prima di quanto sia attualmente raccomandato può determinare una riduzione proporzionalmente maggiore del rischio CV rispetto a quello stimato in studi randomizzati a breve termine. Lo stesso studio ha anche riportato una riduzione del 10% del rischio CV relativo per ogni 38 mg/dL di riduzione di LDL-C durante il primo anno di trattamen-

to e un'ulteriore riduzione del rischio con un trattamento più lungo, rispettivamente del 16 e del 20% dopo 2 e 3 anni di trattamento⁵. Ci si può attendere che ogni anno successivo di trattamento determini un'ulteriore diminuzione proporzionale dell'1,5% all'anno negli eventi CV per ogni 38 mg/dL di riduzione dell'LDL-C.

Contestualizzando questi risultati nella pratica clinica, ciò significa che 5 anni di trattamento con un farmaco ipolipemizzante dovrebbero ridurre il rischio CV relativo del 20-25% per ogni diminuzione di 38 mg/dL dell'LDL-C. Andando ancora oltre, 40 anni di esposizione a livelli inferiori di LDL-C dovrebbero dimezzare il rischio CV relativo, riducendolo del 50-55% per ogni diminuzione di 38 mg/dL dell'LDL-C.

Evidenze indirette suggeriscono poi che la riduzione dell'LDL-C anche in presenza di ipercolesterolemia non massiva (cioè 115-190 mg/dL di LDL-C) faciliterebbe una maggiore riduzione del rischio CV (Tab.I)⁵. Ference et al.⁵ hanno stimato sulla base di studi di genetica di popolazione che una diminuzione precoce di 38 mg/dL di LDL-C determina la stessa riduzione del rischio CV a lungo termine (cioè il 22% dopo 5 anni, fino al 54% a 40 anni) indipendentemente dalla colesterolemia basale. Quindi è razionale pensare che sia meglio iniziare quanto più precocemente possibile a ottimizzare la

TABELLA I.

Riduzione del rischio CV nel tempo con diminuzioni dell'LDL-C di 38 mg/dL a seconda dei livelli basali di LDL-C⁵.

LDL-C (mg/dL) basale	Riduzione assoluta di LDL-C (mg/dL)	Durata dell'esposizione al trattamento [riduzione attesa del rischio proporzionale (%)]				
		5 anni	10 anni	20 anni	30 anni	40 anni
115	38	22	28	38	46	54
190	38	22	28	38	46	54

colesterolemia anche quando questa sia a livelli subottimali e non molto elevati.

“Un trattamento precoce significa in effetti che l'intervento ipolipemizzante dovrebbe essere iniziato nei soggetti più giovani, con un LDL-C moderatamente aumentato e un rischio CV più basso. In realtà, questo ha senso dal momento che la maggior parte degli eventi CV si verifica in individui con LDL-C moderatamente elevato. Questi pazienti spesso non sono adeguatamente trattati. Prima iniziamo un trattamento ipolipemizzante nei nostri pazienti con dislipidemia, secondo le linee guida UE, maggiore è il beneficio per la salute della comunità, con evidenti vantaggi anche in termini di economia sanitaria. Il medico di medicina generale (MMG) deve svolgere un ruolo chiave per realizzare questi benefici”.

Le linee guida congiunte ³ delle Società Europee di Aterosclerosi e di Cardiologia raccomandano strategie di intervento su misura a seconda del rischio CV dei pazienti ¹ (cioè basso/moderato/alto/altissimo) e del livello di LDL-C ². La terapia farmacologica è raccomandata solo per le persone con rischio CV alto o molto alto. Tuttavia, la stragrande maggioranza della popolazione ha un rischio CV basso o moderato. Per queste persone, la linea guida raccomanda un “intervento sullo stile di vita, compreso un nutraceutico”. La terapia farmacologica è riservata ai casi in cui i livelli di LDL-C non possono essere controllati con interventi sullo stile di vita.

Ma chi è il paziente tipo con rischio CV lieve-moderato? E chiunque abbia un livello di LDL-C > 115 mg/dL e un rischio CV di morte a 10 anni < 5%, specie in presenza di fattori di rischio non considerati dagli algoritmi per la stima del rischio (ad es. sedentarietà, stress psico-sociale, infiammazione sistemica, ecc.) ³.

Gli interventi sullo stile di vita comprendono misure dietetiche ed esercizio fisico ³. Tuttavia, questi interventi da soli spesso determinano un'insufficiente riduzione dei livelli di LDL-C. Ad esempio, una meta-analisi di studi clinici di varia durata (3-12 mesi) ha rilevato che semplici “indicazioni dietetiche” hanno determinato una riduzione dei livelli di LDL-C di soli 8 mg/dL ⁶. Poiché tale modesta riduzione nella maggior parte dei casi sarebbe insufficiente a controllare livelli elevati di LDL-C, le linee guida UE

raccomandano anche l'impiego di alcuni nutraceutici come parte integrante degli interventi sullo stile di vita. Devono essere scelti i prodotti nutraceutici che hanno evidenze documentate della loro efficacia nel potenziare l'effetto ipolipemizzante dei consigli dietetici e dell'esercizio fisico ³.

Tra i numerosi nutraceutici disponibili in farmacia, il più studiato ^{8,10-36} è un prodotto combinato di 3 sostanze ipolipemizzanti (riso rosso fermentato, berberina, policosanolo) e altri 3 ingredienti naturali (astaxantina, coenzima Q10, acido folico) potenzialmente in grado di contribuire alla protezione CV ⁷. Questi ingredienti sono combinati in una singola compressa e commercializzati sotto il nome di Armolipid® Plus. L'efficacia e la sicurezza di questa combinazione nutraceutica sono state confermate in 28 studi clinici comprendenti più di 4.300 soggetti ^{8,10-36} (Tab. II).

Quando si prescrive un nutraceutico ogni medico di solito vuole sapere: “Quale riduzione di LDL-C mi devo aspettare quando chiedo ai miei pazienti di assumere questo nutraceutico in aggiunta alle indicazioni dietetiche?”. Una recente meta-analisi si è posta l'obiettivo di rispondere a questa domanda ⁸. La meta-analisi comprendeva 14 studi clinici randomizzati e controllati e includeva dati provenienti da 3.159 soggetti. I risultati hanno mostrato che Armolipid® Plus ha ridotto significativamente i livelli di LDL-C, con una diminuzione netta (cioè in aggiunta all'effetto ipolipemizzante della dieta) di 24 mg/dL (Fig. 1) ⁸.

Un nutraceutico efficace è, quindi, parte integrante di una strategia ipolipemizzante, che offre all'intervento sullo stile di vita la sua migliore possibilità di successo nel ritardare, o addirittura prevenire, la necessità di instaurare una terapia farmacologica ³⁶. L'effetto di Armolipid® Plus va oltre la riduzione dei livelli di LDL-C. È stato dimostrato che migliora anche il profilo lipidico complessivo, con riduzioni significative dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi, spesso associate a un leggero ma significativo aumento del colesterolo HDL ⁸ e a riduzione dei marcatori di infiammazione e di danno endoteliale ⁹.

Tale diminuzione netta dell'LDL-C di 24 mg/dL indotta da Armolipid® Plus (in aggiunta a quella determinata da una dieta mediterranea sana) ⁸ si avvicina alla soglia di 38 mg/

dL che precedentemente ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio CV ⁵ e garantisce agli “interventi sullo stile di vita” definiti dalle linee guida UE le migliori possibilità di controllare efficacemente i livelli elevati di LDL-C, riducendo allo stesso tempo il rischio CV nel lungo periodo.

Inoltre, la sicurezza e la tollerabilità di Armolipid® Plus è simile a quella del placebo. Ciò è probabilmente dovuto alla combinazione intenzionale di basse dosi dei suoi principi attivi; abbastanza basse da non essere associato a effetti spiacevoli, ma abbastanza elevate da esercitare effetti terapeutici in combinazione con altre sostanze complementari ¹⁰. La diretta conseguenza di questi dati è lo *statement* comparso in un recente *position paper* internazionale pubblicato sul *Journal of the American College of Cardiology*, che definisce Armolipid® Plus come il trattamento più indicato per la gestione nutraceutica del paziente con intolleranza alle statine.

Armolipid® Plus ha effetti positivi sulla rigidità vascolare (cioè aumento della *Flow-Mediated Dilation* e della *Pulse Wave Velocity* aortica), un fattore predittivo indipendente di morbilità per tutte le cause e CV, di eventi coronarici e ictus ^{10-12,16,29}. È stato dimostrato che attenua significativamente l'infiammazione sistemica e il danno endoteliale, come evidenziato da una significativa riduzione sia dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità che dei livelli di microparticelle endoteliali ⁹. Questi risultati sono clinicamente rilevanti, dal momento che i pazienti con livelli normali o lievemente aumentati di colesterolemia ed evidenza di infiammazione sistemica di basso grado sono numerosi e hanno un aumentato rischio CV. Anche il miglioramento della resistenza insulinica è ben documentato con Armolipid® Plus ^{10,11,15,24,32,33}, con miglioramento osservato in tutti i singoli componenti della sindrome metabolica (alterato metabolismo glucidico, dislipidemia e ipertensione arteriosa), che in alcuni pazienti porta a regressione della sindrome ^{10,12,32}.

Conclusioni

Nuovi dati suggeriscono che l'inizio di una terapia di riduzione dell'LDL-C al primo segno di aumento della colesterolemia e il mantenimento a lungo termine di tale tratta-

TABELLA II.

Riassunto degli studi clinici con Armolipid® Plus.

Voce bibliografica	Soggetti	Dei quali, trattati con Armolipid® Plus	Durata mediana	Controllo	Outcome	Sicurezza
Affuso et al., 2010	50	25	6 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio
Marazzi et al., 2011	80	40	12 mesi	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna differenza negli AE riferiti, nessuna variazione dei parametri epatici o renali
Affuso et al., 2012	59	29	18 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali o epatici, nessun AE serio, generalmente ben tollerato
Cicero et al., 2012	135	67	12 mesi	Placebo/dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo in soggetti sovrappeso	Nessun AE riferito durante lo studio
Sola et al., 2014	102	51	12 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo; significativo di apo-A1 vs placebo	Nessuna differenza significativa negli AE riferiti vs placebo; ben tollerato
Ruscica et al., 2014	30	30	8 settimane	Placebo, crossover con pravastatina	Significativa ↓ di TC e LDL-C e di HDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio, nessuna variazione dei parametri renali, epatici, muscolari (CPK)
Gentile et al., 2015	30	15	8 settimane	Placebo	Significativa ↓ di LDL score (particelle piccole dense aterogeneiche) vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio
Gonnelli et al., 2015	60	30	24 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali o epatici, lieve e non significativa variazione dei parametri muscolari, nessun AE serio, generalmente ben tollerato. Un soggetto nel gruppo AP ritirato dallo studio per lieve stipsi
D'Addato et al., 2017	158	42	4 settimane	Placebo/altri nutraceutici	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Un AE riferito nel gruppo AE (<i>rash</i>), 1 nel gruppo placebo (dolore lombare). Non variazioni significative dei parametri renali, epatici, muscolari
Galletti et al., 2017	141	71	24 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC, LDL-C e non HDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali ed epatici è stata osservata durante tutto il periodo dello studio. AP è stato generalmente ben tollerato e non si è verificato nessun AE serio correlato al trattamento sperimentale
Trimarco et al., 2011	1751	933	16 settimane	Dieta	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG, significativo ↑ di HDL-C vs sola dieta	Nel gruppo AP: stipsi (6 soggetti, 0,6%), dispepsia (5 soggetti, 0,5%), nausea (3 soggetti, 0,3%), mialgia (3 soggetti, 0,3%) e diarrea (2 soggetti, 0,2%). Un soggetto ritirato dallo studio per mialgia. Nessun AE nel gruppo con sola dieta
Pirro et al., 2013	70	35	2 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs sola dieta	Nessun AE riferito durante lo studio
Mazza et al., 2015	132	66	6 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs sola dieta	Complessivamente nessuna variazione significativa dei parametri renali, epatici e muscolari, 2 ritiri dallo studio (1 di CPK, 1 dispepsia)
Pirro et al., 2016	100	50	6 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione significativa dei parametri renali, epatici o muscolari
Pirro et al., 2019	30	30	3 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs dieta	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari
Pisciotta et al., 2012	228	152	6 mesi	Ezetimibe (EZE)/terapia combinata	Efficacia comparabile (ma complessivamente maggiore) nel ↓ TC e LDL-C vs EZE; la terapia combinata mostra efficacia additiva in ambedue i parametri	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun significativo AE riferito con AP durante lo studio

(continua)

TABELLA II (segue).

Riassunto degli studi clinici con Armolipid® Plus.

Voce bibliografica	Soggetti	Dei quali, trattati con Armolipid® Plus	Durata mediana	Controllo	Outcome	Sicurezza
Cicero et al., 2015	50	25	12 settimane	EZE	Comparabile ↓ di TC, LDL-C e TG vs EZE; migliore	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri renali, epatici o muscolari
Marazzi et al., 2015	100	50	3 + 12 mesi	EZE/terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con AP; la terapia combinata ha mostrato efficacia additiva	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun AE significativo riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari anche con la terapia combinata
Marazzi et al., 2017	100	50	3 mesi	Statine a bassa dose (LDS)/ terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con la terapia combinata vs statine a bassa dose	3 pazienti nel gruppo con terapia combinata hanno sospeso il trattamento per mialgia e 3 pazienti nel gruppo LDS hanno sospeso il trattamento per lo stesso motivo. Nessuna differenza tra i 2 gruppi
Marazzi et al., 2019	100	50	3 mesi	EZE + LDS combinata vs AP + LDS combinata vs tripla terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con la terapia combinata vs statine a bassa dose	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun AE significativo riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari anche con la tripla terapia combinata
Cicero et al., 2007	40	20	4 settimane	berberina	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs berberina	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari
Trimarco et al., 2015	23	23	4 settimane	Crossover vs altro nutraceutico	Comparabile ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun AE riferito durante lo studio
Manfrin et al., 2018	573	203	16 settimane	Altro nutraceutico	Significativa ↓ di LDL-C in ambedue i gruppi, maggiore percentuale di soggetti che hanno raggiunto il target desiderato con il <i>competitor</i>	3 soggetti nel gruppo <i>competitor</i> hanno riferito AE: mialgie (2 casi) e stipsi (1 caso); 7 soggetti nel gruppo AP hanno riferito AE: mialgie (2 casi), diarrea (2 casi), nausea (2 casi) e prurito (1 caso)
Cicero et al., 2009	48	48	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Durante i 3 mesi di trattamento con AP ci sono stati 4 <i>drop-out</i> : 1 per dispepsia, 2 per incremento asintomatico di CPK > 5 ULN e 1 per mialgia
Zanardi et al., 2012	21	21	3 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun AE significativo riferito durante lo studio
Cicero et al., 2013	80	80	6 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun significativo AE riferito durante lo studio. Nessuna significativa variazione dei parametri renali, epatici o muscolari, anche nei sottogruppi con insufficienza renale lieve moderata
Giampietro et al., 2018	52	52	12 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C, non HDL-C e TG vs basale	Nessun AE riferito durante lo studio
West et al., 2018	18	18	3 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs basale	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Durante i 3 mesi di trattamento con AP, 1 paziente ha riferito effetti collaterali (dolore/rigidità muscolare e intolleranza)

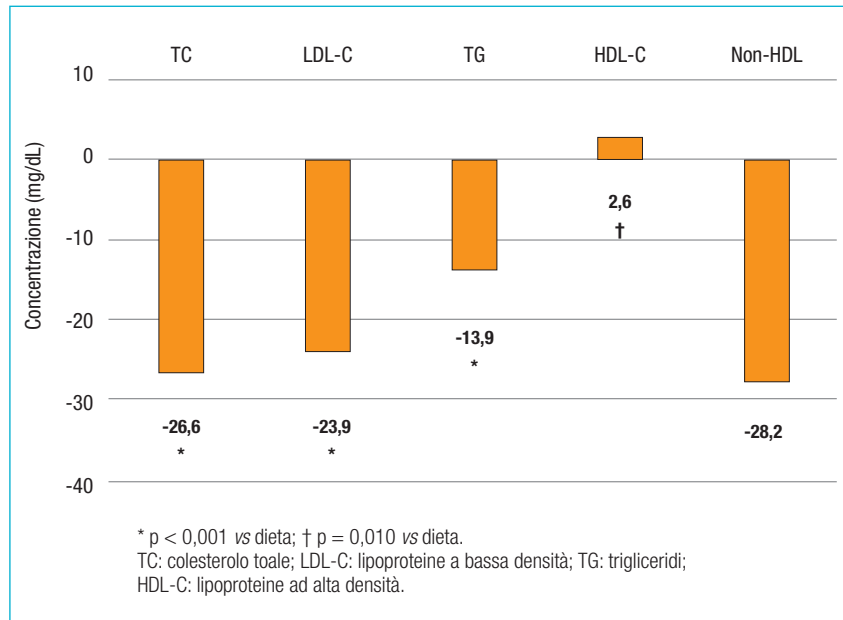
AE: evento avverso; TC: colesterolo totale. LDL-C: colesterolo LDL. HDL-C: colesterolo HDL. Non HDL-C: colesterolo non-HDL. TG: trigliceridi.

mento facilitano una maggiore e più duratura riduzione del rischio CV. I nutraceutici sono raccomandati dalle linee guida UE, come parte di una strategia di intervento sullo stile di vita, per i soggetti con rischio CV basso o moderato, che rappresentano la stragrande

maggioranza dei pazienti. Si dovrebbe scegliere un nutraceutico che abbia mostrato evidenze di efficacia e sicurezza. Armolipid® Plus è il nutraceutico combinato più ampiamente studiato in studi clinici controllati. In aggiunta a miglioramento quali-quantitativo

della dieta e a incremento dell'attività fisica, Armolipid® Plus può determinare una riduzione dell'LDL-C che si avvicina a 38 mg/dL, cioè nel range dei valori che si sono dimostrati in grado, nel lungo termine, di ridurre del 50% il rischio di malattia CV. Ovviamente

FIGURA 1.

Effetto ipolipemizzante netto di Armolipid® Plus in aggiunta a quello della dieta⁸.

è necessario che il trattamento venga iniziato quanto prima e mantenuto persistente negli anni.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Meda SpA.

Bibliografia

- WHO Cardiovascular Diseases (CVD) 2018. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016;23:NP1-NP96.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:2-17.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Eur Heart J 2017;38:2459-72.
- Rees K, Dyakova M, Wilson N, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12):CD002128.
- Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytochemicals with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. Phytomedicine 2016;23:1113-8.
- Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res 2016;110:76-88.
- Pirro M, Mannarino MR, Ministrini S, et al. Effects of a nutraceutical combination on lipids, inflammation and endothelial integrity in patients with subclinical inflammation: a randomized clinical trial. Sci Rep 2016;6:23587.
- Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolipid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: review of the clinical evidence. Atheroscler Suppl 2017;24:1-15.
- Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects

of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:656-61.

- Affuso F, Mercurio V, Rivolo A, et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. World J Cardiol 2012;4:77-83.
- Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. Arzneimittelforschung 2007;57:26-30.
- Cicero AFG, Derosa G, Bove M, et al. Long-term effectiveness and safety of a nutraceutical based approach to reduce cholesterolemia in statin intolerant subjects with and without metabolic syndrome. Curr Top Nutraceuticals Res 2009;7:121-6.
- Cicero AFG, De Sando V, Benedetto D. Long-term efficacy and tolerability of a multicomponent lipid-lowering nutraceutical in overweight and normoweight patients. Nutrafood 2012;11:55-61.
- Cicero AFG, Parini A, Rosticci M et al. Effect of a lipid-lowering nutraceutical on pulse-wave-velocity in hypercholesterolemic patients with or without chronic kidney disease. Open Hypertens J 2013;5:18-22.
- Cicero AFG, Rosticci M, Derosa G, et al. Subjective effects of a combined lipid-lowering nutraceutical or ezetimibe on well-being and sexual performance in patients with perceived worsening of erectile function during statin treatment: a randomised clinical trial. Nutrafoods 2015;14:127-31.
- D'Addato S, Scandiani L, Mombelli G, et al. Effect of a food supplement containing berberine, monacolin K, hydroxytyrosol and coenzyme Q10 on lipid levels: a randomized, double-blind, placebo controlled study. Drug Des Devel Ther 2017;11:1585-92.
- Galletti F, Fazio V, Gentile M, et al. Efficacy of a nutraceutical combination on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial. Lipids Health Dis 2019;18:66.
- Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A, et al., Effects of Armolipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. Clin Lipidol 2015;10:475-80.
- Giampietro O, Masoni MC, Matteucci E, et al. Clinical efficacy of a nutraceutical approach for the management of dyslipidemia in metabolic disorders: a one-year treatment with Armolipid Plus. J Cardiol Ther 2018;5:701-6.
- Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K, et al. Efficacy and tolerability of a nutraceutical combination (red yeast rice, policosanols, and berberine) in patients with low-moderate

- risk hypercholesterolemia: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015;77:1-6.
- ²³ Manfrin A, trimarco V, Manzi MV, et al. A single blind, multicenter, randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost of a novel nutraceutical (LopiGLIK®) lowering cardiovascular disease risk. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:601-9.
- ²⁴ Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2011;28:1105-13.
- ²⁵ Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, et al. Usefulness of nutraceuticals (Armolidip Plus) versus ezetimibe and combination in statin-intolerant patients with dyslipidemia with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2015;116:1798-801.
- ²⁶ Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + Armolidip Plus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol* 2017;120:893-7.
- ²⁷ Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment. *Am J Cardiol* 2019;15;123:233-8.
- ²⁸ Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Nutraceuticals for serum lipid and blood pressure control in hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Adv Ther* 2015;32:680-90.
- ²⁹ Pirro M, Lupattelli G, Del Giorno R, et al. Nutraceutical combination (red yeast rice, berberine and policosanols) improves aortic stiffness in low-moderate risk hypercholesterolemic patients. *Pharma Nutrition* 2013;1:73-7.
- ³⁰ Pirro M, Francisci D, Bianconi V, et al. Nutraceutical Treatment for hypercholesterolemia in HIV-infected patients: the NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial. *Atherosclerosis* 2019;280:51-5.
- ³¹ Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012;11:123.
- ³² Ruscica M, Gomaraschi M, Mombelli G, et al. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolidip Plus. *J Clin Lipidol* 2014;8:61-8.
- ³³ Solà R, Valls RM, Puzo J, et al. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One* 2014;9:e101978.
- ³⁴ Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, et al. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Med J Nutrition Metab* 2011;4:133-9.
- ³⁵ Zanardi M, Quirico E, Benvenuti C, et al. Use of a lipid-lowering food supplement in patients on hormone therapy following breast cancer. *Minerva Ginecol* 2012;64:431-5.
- ³⁶ Poli A, Visioli F. Pharmacology of nutraceuticals with lipid lowering properties. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:113-8.