

COMUNICAZIONI

*Validità e attualità dei target
non glicemici*

Obesità addominale: un nuovo fattore di rischio per la polineuropatia nel diabete di tipo 2?

R. De Simone, E.M. De Feo, F. Manguso*, G. Piscopo, M. Piscopo, P.G. Rabitti

XI UOC di Medicina Interna e Diabetologia, * UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AORN "A. Cardarelli", Napoli

PREMESSE E SCOPO DELLO STUDIO

La neuropatia diabetica (ND) è una delle più temibili complicanze del diabete mellito (DM) sia di tipo 1 (DMT1) che di tipo 2 (DMT2) ed è la principale causa della sindrome del piede diabetico. Inoltre rappresenta il terzo più frequente disordine neurologico nella popolazione dopo gli eventi cerebrovascolari e l'herpes zoster¹. Purtroppo non ne sono ancora del tutto noti i fattori di rischio. Quelli più frequentemente riportati sono: il cattivo compenso glicemico, valutato attraverso l'HbA_{1c}, l'età dei pazienti, la durata del diabete e l'altezza^{2,3}. Dati discordanti vi sono poi circa il ruolo del sesso maschile, del fumo di sigaretta, dell'alcool⁴ e della sindrome metabolica (SM)^{5,6}. L'ipertensione è stata considerata un fattore di rischio per la ND solo nel DMT1 al pari della dislipidemia (aumento della trigliceridemia, riduzione della colesterolemia HDL)⁷. Per quanto concerne il sovrappeso/obesità, valutato di solito come BMI o come peso, vi sono dati, peraltro discordanti, a favore di un possibile ruolo quale fattore di rischio, ma solo nel DMT1⁸. Solo un recente studio di popolazione ha riportato un'associazione indipendente dell'obesità viscerale, valutata mediante la misura della circonferenza addominale (CA) con la ND anche nel DMT2². Scopo del nostro studio è stato investigare sulla possibile associazione della ND con l'obesità, in particolare addominale, e la SM in pazienti ambulatoriali con DMT2.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 280 pazienti (M 160; F 120) con DMT2, consecutivamente osservati presso il nostro ambulatorio per la ND. Tutti sono stati sottoposti ad uno screening clinico della ND mediante il *Diabetic Neuropathy Index* (DNI), il test del monofilamento, i test elettrofisiologici (in un sottogruppo) ed i test cardiovascolari per la diagnosi di neuropatia autonoma (*Deep-breathing*, *Lying to standing* ed ipotensione posturale). Veniva inoltre somministrato un questionario validato per la valutazione dei sintomi (GdS sulla Neuropatia diabetica della SID, 1989). Sulla base di detto screening i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza (+) o assenza (-) di ND, diagnosticata in accordo ai criteri della Consensus Conference di San Antonio del 1988 (positività di almeno 2 tra: sintomi, segni clinici, test della sensibilità, elettrofisiologia e test cardiovascolari). I 2 gruppi (ND-/ND+) sono stati confrontati per le variabili: età, durata del DM, HbA_{1c}, BMI, CA, altezza, peso, sesso, pressione arteriosa sistolica e diastolica, assetto lipidico (colesterolemia

totale, colesterolemia HDL, colesterolemia LDL, trigliceridemia totale) e prevalenza di SM (secondo i criteri diagnostici del NCEP ATP III), di ipertensione arteriosa e di dislipidemia (valutate anche in base al consumo di farmaci antiipertensivi ed ipolipidemizzanti). I dati sono stati analizzati con il software dedicato SPSS versione 17.0. Le variabili continue sono state espresse come mediane e range interquartili ed i dati sono stati confrontati mediante il Mann-Whitney U Test. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi-quadro di Pearson. Per l'analisi multivariata è stata effettuata la regressione logistica con il metodo stepwise.

RISULTATI

I 2 gruppi (ND-/ND+) sono risultati statisticamente sovrapponibili per sesso (M = 56,8 vs. 57,2%; $p = 0,962$), altezza (167 vs. 167 cm; $p = 0,884$), pressione arteriosa diastolica (PAD) (83 vs. 80 mm Hg, $p = 0,815$), colesterolemia totale (183,5 vs. 183 mg/dl, $p = 0,460$), col. LDL (105,5 vs. 111 mg/dl, $p = 0,845$), col. HDL (47 vs. 45 mg/dl, $p = 0,374$), trigliceridemia (138,5 vs. 138,5 mg/dl, $p = 0,809$). Sono invece risultate significativamente maggiori nel gruppo ND+: la prevalenza di ipertensione (93,5 vs. 79,5%, $p = 0,006$) e di SM (91,6 vs. 76,2%, $p = 0,012$), la pressione arteriosa sistolica (PAS) (150 vs. 134 mmHg, $p < 0,001$), l'età (63 vs. 60 anni, $p = 0,01$), la durata del DM (15 vs. 4,5 anni, $p < 0,001$), l'HbA_{1c} (8 vs. 6,75%; $p < 0,001$), la CA (106 vs. 101 cm; $p < 0,001$), il BMI (29,75 vs. 27,92, $p = 0,008$) (Tabb. I-III). La regressione logistica multivariata ha evidenziato infine un'associazione indipendente della ND con la durata del DM, la PAS e la CA ma non con il BMI e con la SM (Tab. IV).

Tab. I. Caratteristiche antropometriche: confronto tra i 2 gruppi (ND-/ND+).

	ND-	ND+	p
Età (anni)	60 (14)	63 (13)	0,01
Durata (anni)	4,5 (8)	15 (17)	< 0,001
Peso (kg)	74 (18)	78,2 (22)	0,0036
Altezza (m)	167 (12)	167 (14)	0,884
BMI	27,9 (5)	29,7 (6)	0,008
Circ. add. (cm)	101 (11)	106 (16)	< 0,001
Mediana (IQR)			

Tab. II. Pressione arteriosa, assetto lipidico ed HbA_{1c}: confronto tra i 2 gruppi (ND-/ND+).

	ND-	ND+	p
PAS (mmHg)	134 (26)	150 (20)	< 0,001
PAD (mmHg)	83 (10)	80 (10)	0,815
Col. tot. (mg/dl)	183,5 (49)	183 (57)	0,460
Col. LDL (mg/dl)	105,5 (48)	111 (40)	0,845
Col. HDL (mg/dl)	47 (14)	45 (18)	0,374
Trigl. tot. (mg/dl)	138,5 (122)	138,5 (103)	0,809
HbA _{1c} (%)	6,75 (2)	8 (1,9)	< 0,01
Mediana (IQR)			

Tab. III. Prevalenza del sesso maschile, ipertensione arteriosa, dislipidemie e sindrome metabolica: confronto tra i 2 gruppi (ND-/ND+).

%	ND-	ND+	p
Sesso maschile	56,8	57,2	0,962
Ipertensione	79,5	93,5	0,006
Ipercolesterolemia	51,2	49,8	0,867
Ipertrigliceridemia	47,6	45,6	0,808
S. metabolica	76,2	91,6	0,012

%

Tab. IV. Variabili indipendenti rimanenti nei modelli finali di regressione logistica multipla.

	OR (95% IC)	Sig.
Durata (anni)	1,087 (1,034-1,142)	0,001
Circ. add. (cm)	1,047 (1,006-1,090)	0,024
PAS (mmHg)	1,03 (1,006-1,054)	0,013

DISCUSSIONE

I nostri dati confermano in una popolazione di pazienti ambulatoriali con DMT2 l'associazione indipendente recentemente riscontrata in uno studio di popolazione tra l'obesità viscerale misurata mediante la misura della circonferenza addominale e la polineuropatia

diabetica². È interessante notare che non abbiamo invece riscontrato un'associazione tra il BMI e la ND il che suggerisce probabilmente il ruolo patogenetico peculiare del tessuto adiposo viscerale, dato questo che permette di accostare la ND alle complicanze cardiovascolari del DM. Il possibile anello di congiunzione risiede con tutta probabilità nel ruolo preminente giocato dall'arteriopatia periferica nella patogenesi della ND.

CONCLUSIONI

Il nostro studio suggerisce il possibile ruolo dell'obesità viscerale quale fattore di rischio indipendente per la ND, nel DMT2. Se questo dato, attualmente segnalato solo in un altro studio, verrà confermato in studi prospettici, è possibile ipotizzare che l'obesità addominale possa diventare un importante target per le strategie di prevenzione della ND

Bibliografia

- Mac Donald Bk, et al. Brain 2000;123.
- Dan Ziegler, et al. Diabetes Care 2008;31(3).
- Dyck PJ, et al. Diabetes Care 1999;22.
- Franklin GM, et al. Diabetes Care 1994;17.
- Bonadonna RC, et al. Diabetes Care 2006;29.
- Isomaa B, et al. Diabetologia 2001;44.
- Tesfaye S, et al. N Engl J Med 2005;352.
- Cheng YJ, et al. Am J Epidemiol 2006;164.
- Christophe EM. Diabetes Care 2005;28.

Ridurre il rischio cardiovascolare nella donna mediante stretto follow-up della sindrome metabolica in menopausa: un obiettivo possibile

M. Conti, D. Sinagra, C. Perrone

Cattedra di Endocrinologia, Policlinico P. Giaccone, Università di Palermo

INTRODUZIONE E BACKGROUND SCIENTIFICO

Già i dati del *Framingham Heart Study*, intrapreso nel 1947, evidenziarono che le donne europee in età menopausale hanno un rischio coronarico quattro volte superiore a quello delle donne fertili, essendo tale rischio tanto maggiore quanto più prematura è la menopausa. In un lasso di tempo di 10-15 anni si sviluppa nel sesso femminile la stessa malattia coronarica che nell'uomo impiega almeno 25-30 anni, per cui si può addirittura affermare che in post-menopausa l'aumento percentuale del rischio relativo per cardiopatia ischemica è ben maggiore rispetto ad altre patologie tipiche del climaterio.

Le strade lungo le quali l'ipoestrogenismo menopausale è capace di produrre nella donna questa vera e propria "malattia accelerata", sono le stesse attraverso cui l'insulino-resistenza (ossia la ridotta risposta da parte dei tessuti all'azione biologica dell'insulina) agisce nel generare le alterazioni facenti parte della cosiddetta Sindrome Metabolica. Ulteriore conferma del fisiologico embricarsi di queste due condizioni, ci viene fornita dal rilievo epidemiologico del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), il quale nello stimare la prevalenza della sindrome metabolica secondo i criteri NCEP ha evidenziato che la quota età-specifica di tale condizione cresce rapidamente, risultando superiore al 30% nei soggetti cinquantenni e superiore al 40% dopo i sessanta anni. Se dunque consideriamo che alla gravità di questa sindrome è correlato in misura direttamente proporzionale il rischio concreto di eventi cardiovascolari, approfondire l'intreccio fisiopatologico tra la menopausa e la storia naturale della Sindrome Metabolica è ben altro che una mera speculazione fine a se stessa.

L'espressione Sindrome Metabolica, benché recente (conziata nel 1998 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS]) è assai efficace nel definire l'insieme di alterazioni cliniche e/o laboratoristiche che hanno come comune denominatore l'insulino-resistenza. Ma a conferire alla sindrome metabolica la portata "mondiale" ben illustrata dai suddetti dati epidemiologici ha contribuito in maniera determinante l'adozione negli ultimi anni dei criteri diagnostici del *National Cholesterol Education Program* (NCEP, ATP III, 2001), il cui pregio è stato proprio l'aver reso possibile a livello ambulatoriale l'individuazione di soggetti a rischio, basandosi cioè sul rilevamento di parametri semplici e routinari. Il successo infatti di siffatta "formu-

la" clinica consiste proprio nella sua capacità di tradursi in un vero e proprio strumento di predizione globale, fruibile cioè per ogni medico al di là di inutili compartimentalizzazioni specialistiche.

Da un punto di vista strettamente fisiopatologico è l'insulino-resistenza il reale fulcro attorno al quale si sviluppano le alterazioni metaboliche appena definite. Essa infatti è in grado di promuovere l'accumulo in sede viscerale di depositi adiposi scarsamente sensibili all'azione insulinica e come tali soggetti ad una particolare azione lipolitica che esita in un aumento degli acidi grassi liberi (NEFA) nella circolazione portale e quindi al fegato: qui i NEFA vanno a costituire il substrato per una produzione anomala di glucosio e trigliceridi e risultano capaci di interferire negativamente anche sulla clearance epatica dell'insulina. Queste premesse non fanno altro che confermare il fenotipo clinico-laboratoristico sopra delineato: l'obesità addominale, la dislipidemia caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di HDL colesterolo ed elevati livelli di LDL piccole e dense, costituiscono il primo corollario deducibile dall'insulino-resistenza.

Con il passare del tempo l'insulino-resistenza ed il conseguente iperinsulinismo a livello renale agiscono anche promuovendo la sodio-ritenzione distale e attraverso l'espansione volemica che ne consegue riescono in ultima analisi a incidere negativamente sull'omeostasi pressoria. Questa anomalia può persistere nonostante un trattamento farmacologico dell'ipertensione coronato da successo, e la relazione tra ipertensione ed iperinsulinemia può essere osservata sia negli individui obesi che nei non obesi. Infine, proseguendo nel tracciare la storia naturale della Sindrome metabolica, quando il meccanismo di compenso pancreatico all'insulino-resistenza – ossia l'aumentata produzione di insulina – diventa insufficiente, il fegato incrementa la produzione di glucosio (con conseguente rialzo della glicemia a digiuno) a fronte di una riduzione dell'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici (che si traduce in un'iperglicemia post-prandiale): il metabolismo glicidico va cioè incontro ad alterazioni progressive che conducono il soggetto dalla diminuita tolleranza agli idrati di carbonio al diabete manifesto. Quanto questo accresciuto rischio sia legato all'invecchiamento, e quanto invece sia ormono-dipendente, non è chiaro ancora nella letteratura scientifica, anche la più recente.

Se è vero che il rischio è in sé linearmente correlato all'avanzare dell'età, al concorso di componenti di ereditarietà genetica e all'abitudine del fumo di sigaretta (ormai sempre più diffuso rispetto al passato tra le donne) è fuor di dubbio necessario, stando al concerto di modificazioni fisiopatologiche che, come si è visto, la menopausa è in grado di orchestrare delineare un profilo di rischio il più preciso possibile per questa specifica epoca della vita della donna.

SCOPO

Obiettivo del nostro lavoro è stato valutare l'impatto di un tempestivo approccio terapeutico integrato nel migliorare i parametri della sindrome metabolica in menopausa.

Al Centro Menopausa del nostro Policlinico le donne giungono per la maggior parte spinte dalla necessità di risolvere i c.d. disturbi immediati o tutt'al più a medio termine del climaterio. "Irregolarità mestruali", "distrofia e atrofia genito-urinaria", "sindrome menopausale", sono tra le più frequenti diagnosi di ammissione in regime di day hospital presso questa divisione.

Un'attenta anamnesi, l'esame obiettivo ed alcuni esami ematochimici sono in grado però di portare alla luce alterazioni importanti a livello tutt'altro che locale, che quand'anche

nell'immediato possano apparire meno preoccupanti per la paziente, meritano invece in virtù delle considerazioni precedentemente fatte un'attenzione ben specifica.

MATERIALI E METODI

Tra le pazienti afferite al centro menopausa del nostro policlinico per sottoporsi ad un controllo ginecologico (spinte appunto dalla necessità di risolvere i disturbi ginecologici tipici del climaterio) abbiamo selezionato 45 donne in età periclimaterica (età media 51,5 anni). Ci è sembrato tuttavia utile integrare i parametri dell'ATPIII con alcune precisazioni diagnostiche dell'OMS, sicché in definitiva abbiamo valutato:

- 1) obesità viscerale (WHR o circonferenza vita o BMI);
- 2) trigliceridemia > 150 mg/dl;
- 3) colesterolemia totale > 220 mg/dl o HDL < 50 mg/dl;
- 4) PAO > 130/80 mmHg;
- 5) IFG (alterata glicemia a digiuno) o IGT (alterata tolleranza agli idrati di carbonio) o diabete mellito.

Tali donne sono state dunque trattate mediante dieta, cambiamento del lifestyle ed opportune terapie farmacologiche (farmaci anoressizzanti, insulino-sensibilizzanti, statine, fibrati, antipertensivi). I parametri antropometrici e laboratoristici considerati sono poi stati rivalutati dopo sei mesi di trattamento. I dati sono stati analizzati con il *paired t-test* per dati appaiati ed il confronto ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi per tutte le variabili considerate.

RISULTATI

I nostri dati dimostrano che un approccio tempestivo ed accurato alla sindrome metabolica in menopausa, basato sulla modificazione dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, astensione dal fumo) e sull'avvio di appropriate terapie farmacologiche, conduce ad un significativo miglioramento di tutti i parametri della sindrome metabolica (Tab. I).

Tab. I.

	Tempo 0 (\pm DS)	Dopo 6 mesi (\pm DS)	Differenza media	IC 95%	Valore di p (paired t- test)
Indice di massa corporea (kg/mq)	33,2 (\pm 4,59)	31,5 (\pm 4,4)	-1,68	-2,1 to -1,2	< 0,0001
Colesterolo HDL (mg/dL)	44,4 (\pm 12,4)	53,7 (\pm 12,9)	9,31	6,1 to 12,5	< 0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	196 (\pm 61,5)	136,3 (\pm 43,7)	-59,7	-73 to -46,4	< 0,0001
Pressione sistolica omerale (mmHg)	142,3 (\pm 12,4)	125,1 (\pm 10,6)	-17,22	-20,4 to -14	< 0,0001
Pressione diastolica omerale (mmHg)	87,6 (\pm 9,1)	77,2 (\pm 5,6)	-10,3	-13 to -7,7	< 0,0001
Glicemia a digiuno (mg/dL)	149,1 (\pm 69,3)	115,9 (\pm 31,1)	-33,2	-48,1 to -18,4	< 0,0001

CONCLUSIONI

Lungi da rappresentare semplicemente una speculazione fine a se stessa, appare senza dubbio necessario dunque adottare un approccio diagnostico-terapeutico per questa specifica epoca della vita della donna che permetta di delineare un profilo di rischio il più preciso possibile.

Per l'adozione di un così composito programma terapeutico può risultare efficace disporre di basi metodologiche che tengano conto dell'intreccio fisiopatologico sotteso ai diversi segni e sintomi con cui la paziente può manifestare la sindrome; proprio in virtù di ciò ginecologi, diabetologi-endocrinologi, nutrizionisti, psicologi dovrebbero disporsi ad una collaborazione stabile nella creazione di veri e proprie strutture ambulatoriali dedicate alle pazienti in età peri e post-menopausale, da considerare sotto tutti i punti di vista (ginecologico, endocrino-metabolico, psicologico), ove ogni singola competenza, superata ogni settorializzazione, possa collaborare al raggiungimento di quel fine che appare oggi come la vera sfida di questo millennio: ridurre il rischio cardiovascolare e migliorare la qualità di vita dopo i sessanta anni.

Bibliografia di riferimento

- Murabito JM. *Women and cardiovascular disease: contributions from the Framingham Heart Study*. J Am Med Womens Assoc 1995;50:35-9, 55.
- Hubert HB, Feleib M, McNamara PM, Castelli WP. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. Circulation 1983;67:968-77.
- Moreira-Andrés MN, del Cañizo-Gómez FJ, Losa MA, Ferrando P, Gómez de la Cámara A, Hawkins FG. *Comparison of anthropometric parameters as predictors of serum lipids in premenopausal women*. J Endocrinol Invest 2004;27:340-7.
- Kissebah AH, Peiris AN. *Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev 1989;5:83-109.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. *Insulin resistance in essential hypertension*. N Engl J Med 1987;317: 50-7.
- Executive summary of the 3rd report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults*. JAMA 2001;285:2486-97.
- Colditz GA. *The nurses Health Study. A cohort of U.S. women followed since 1976*. J Am Med Womens Assoc 1995;50:40-4.
- Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. *Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors pre- and postmenopausal obese women with similar BMI*. Endocr J 2002;49:503-9.
- Tchernof A, Poehlman ET. *Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution*. Obes Res 1998;6:246-54.
- Ijuin H, Douchi T, Oki T, Maruta K, Nagata Y. *The contribution of menopause to changes in body-fat distribution*. J Obstet Gynaecol Res 1999;25:367-72.

BMI pregravidico e outcome nelle donne con diabete gestazionale

N. Visalli, S. Abbruzzese*, M. Altomare*, S. Carletti*, C. Suraci*, D. Benevento*,
A. Passarello**, M. Giovannini**, S. Leotta*

* UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, * UOC Ginecologia e Ostetricia, Ospedale "S. Pertini", Roma

INTRODUZIONE

L'incremento del peso corporeo durante la gestazione è determinato nel primo trimestre dall'espansione del volume ematico e dalla crescita dell'utero, nel secondo trimestre dall'aumento della massa adiposa e del tessuto mammario, nel terzo dall'aumento del volume della placenta e dalla crescita fetale. L'aumento del peso deve essere graduale e strettamente correlata al BMI pregravidico. Nel 1990 lo IOM, Institute of Medicine, ha definito dei range raccomandati di incremento ponderale, in base all'impatto sulla salute della madre e del bambino, non solo al momento della nascita, ma anche fino al 1 anno di vita.

Tab. I.

BMI e Classificazione IOM	IOM: incremento di peso raccomandato in kg [lb]
< 19,8	12,5-18 [28-40]
19,8-26,0	11,5-16 [25-35]
26,1-29,0	7,5-11,5 [15-25]
> 29,0	Non meno di 6 [15]

Si propone un incremento di peso non inferiore a 15 libbre (6,8 kg) per le donne obese al fine di ridurre il rischio di neonati piccoli per età gestazionale (SGA) o di parti pretermine.

Tale classificazione, al momento attuale, sta subendo una serie di revisioni, alla luce del crescente problema dell'"epidemia obesità" e delle importanti

implicazioni che ciò comporta in termini di rischio metabolico e cardiovascolare.

Un recente studio (*Missouri Study*) della *Saint Louis University* critica il limite minimo di 15 libbre (6,8 kg) raccomandato per le donne con BMI > 29 e suggerisce per le donne obese un incremento ponderale minimo, di pochi chili, o nullo o addirittura un decremento senza, per questo, danneggiare l'accrescimento fetale.

R. Artal, al termine del vasto studio di popolazione su 120.000 donne del Missouri, afferma che il limitare l'aumento di peso in gravidanza, nelle donne obese, si associa ad una riduzione di preeclampsia, parti cesarei e peso alla nascita nella norma.

L'obesità si associa ad un maggiore rischio di sviluppare il diabete gestazionale.

Le raccomandazioni della terapia dietetica nella gravidanza con diabete di AMD, ADI, SID, sottolineano che gli obiettivi della terapia dietetica nelle gravide diabetiche sono analoghi a quelli della gravidanza fisiologica, ma, allo stesso tempo, che il trattamento dietetico deve essere finalizzato a raggiungere e mantenere un controllo glicemico ottimale senza determinare la comparsa di chetonuria. Ricordano come alcuni studi abbiano evidenziato che in donne diabetiche gravemente obese, non aumentate di peso in corso di gravidanza,

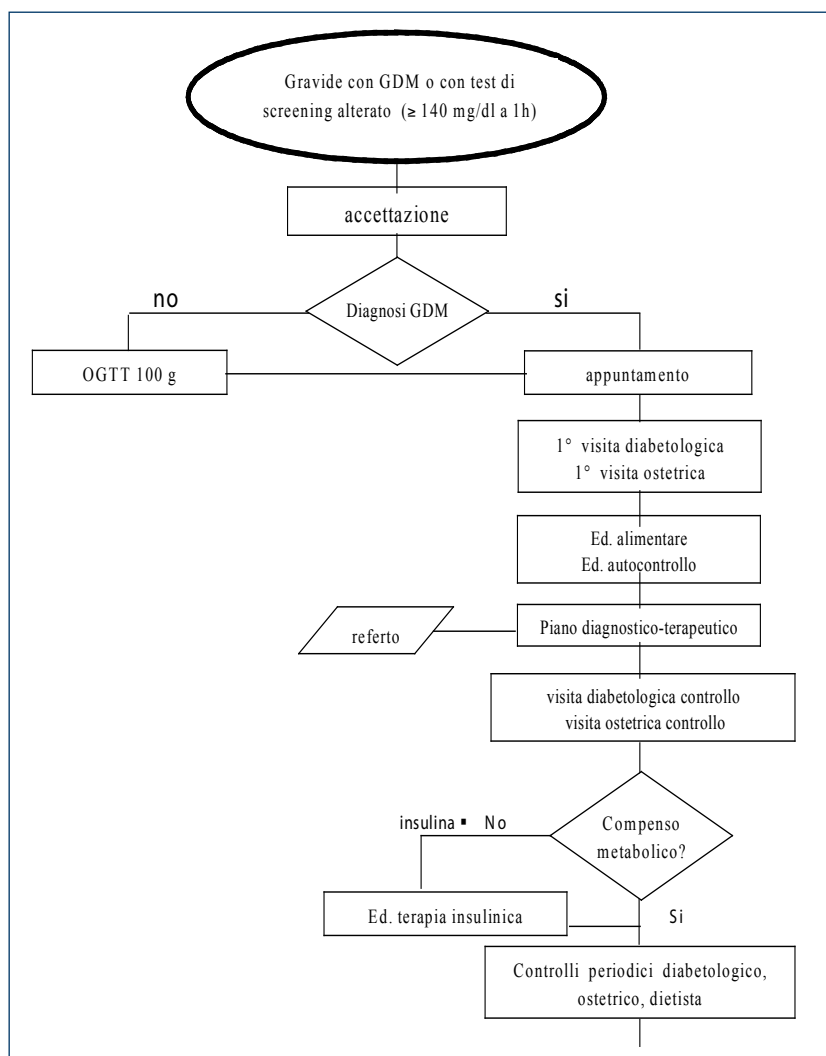
il rischio di avere un bambino sottopeso non era aumentato e consigliano, che le diabetiche con obesità grave (BMI > 35) non aumentino di peso in corso di gravidanza.

Presso l'Ospedale Sandro Pertini di Roma, dall'aprile del 2004 è attivo un ambulatorio congiunto di Diabete e Gravidanza, che, al momento attuale, ha seguito 430 donne con diabete pregravidico e gestazionale.

Il bisogno di costituire un ambulatorio dedicato per questa patologia è nato:

- dalla difficoltà di seguire le pazienti in un ambulatorio diabetologico "classico": si tratta, infatti, di gravidanze a rischio, che necessitano di una attenta valutazione metabolica per un tempo ridotto, con una alta frequenza di incontri, per le quali è necessario un intervento tempestivo e mirato rispetto alla fase di gravidanza. È impossibile definire liste di attesa per queste pazienti. Da un punto di vista organizzativo, appare controindicato fare attendere le pazienti in gravidanza nella sala di attesa di un ambulatorio diabetologico insieme con pazienti diabetici: entrerebbero, infatti, in contatto con tutte le difficoltà, in termini di complicanze e di terapia, che sia associano al diabete e ciò aumenterebbe le loro preoccupazioni;
- impossibile, d'altronde sarebbe allo stesso modo, seguire queste pazienti in un ambu-

Fig. 1.



Si utilizza una *cartella informatizzata* strutturata con aree dedicate alla diverse figure professionali, che permette la contemporanea consultazione di differenti aspetti della diagnosi e cura della patologia.

Valutare gli effetti materni e fetali dell'incremento di peso durante la gravidanza in donne con un BMI pregravidico ≥ 30 .

Nella realizzazione dell'educazione terapeutica strutturata per l'alimentazione è stata scelta la modalità di gruppo, perché il gruppo favorisce l'elaborazione dell'esperienza, fornisce sostegno affettivo, crea situazioni di sicurezza, individua e mette a frutto le risorse. Lo stile partecipativo ha fatto sì che le stesse pazienti proponessero possibili soluzioni per il mantenimento di un buon controllo metabolico attraverso la dieta e l'attività fisica. L'aderenza delle pazienti, dimostrata dalla compilazione del diario alimentare, è elevata. La gravidanza

è un momento importantissimo per la motivazione all'apprendimento. Vista la possibilità di sviluppo successivo del diabete tipo 2 e il ruolo importante che una corretta alimen-

ITEM	QTY	ALIMENTS	QUANTITE	1	2	3	4	5	6	7
EXPENSE				1	2	3	4	5	6	7
EXPENSE				2	3	4	5	6	7	8
EXPENSE				3	4	5	6	7	8	9
EXPENSE				4	5	6	7	8	9	10
EXPENSE				5	6	7	8	9	10	11
EXPENSE				6	7	8	9	10	11	12
EXPENSE				7	8	9	10	11	12	13
EXPENSE				8	9	10	11	12	13	14
EXPENSE				9	10	11	12	13	14	15
EXPENSE				10	11	12	13	14	15	16
EXPENSE				11	12	13	14	15	16	17
EXPENSE				12	13	14	15	16	17	18
EXPENSE				13	14	15	16	17	18	19
EXPENSE				14	15	16	17	18	19	20
EXPENSE				15	16	17	18	19	20	21
EXPENSE				16	17	18	19	20	21	22
EXPENSE				17	18	19	20	21	22	23
EXPENSE				18	19	20	21	22	23	24
EXPENSE				19	20	21	22	23	24	25
EXPENSE				20	21	22	23	24	25	26
EXPENSE				21	22	23	24	25	26	27
EXPENSE				22	23	24	25	26	27	28
EXPENSE				23	24	25	26	27	28	29
EXPENSE				24	25	26	27	28	29	30
EXPENSE				25	26	27	28	29	30	31
EXPENSE				26	27	28	29	30	31	32
EXPENSE				27	28	29	30	31	32	33
EXPENSE				28	29	30	31	32	33	34
EXPENSE				29	30	31	32	33	34	35
EXPENSE				30	31	32	33	34	35	36
EXPENSE				31	32	33	34	35	36	37
EXPENSE				32	33	34	35	36	37	38
EXPENSE				33	34	35	36	37	38	39
EXPENSE				34	35	36	37	38	39	40
EXPENSE				35	36	37	38	39	40	41
EXPENSE				36	37	38	39	40	41	42
EXPENSE				37	38	39	40	41	42	43
EXPENSE				38	39	40	41	42	43	44
EXPENSE				39	40	41	42	43	44	45
EXPENSE				40	41	42	43	44	45	46
EXPENSE				41	42	43	44	45	46	47
EXPENSE				42	43	44	45	46	47	48
EXPENSE				43	44	45	46	47	48	49
EXPENSE				44	45	46	47	48	49	50
EXPENSE				45	46	47	48	49	50	51
EXPENSE				46	47	48	49	50	51	52
EXPENSE				47	48	49	50	51	52	5

tazione ha nel prevenirlo, si dà molto spazio ad insegnare metodi di misura diversi dalla grammatura (dietetica per volumi, ad esempio) per far sì che anche in situazioni difficili (cena fuori casa o difficoltà dopo la nascita del bambino) sia possibile realizzare una dieta nutrizionalmente corretta e varia.

Secondo le raccomandazioni dell'ADA, per le donne obese in gravidanza viene strutturata una dieta con una restrizione calorica del 30% e una quantità di CHO non inferiore a 175 g/die. Le pazienti compilano giornalmente un diario alimentare per verificare il raggiungimento delle porzioni raccomandate ed il totale dei CHO assunti e controllano i chetoni urinari.

Caratteristica dell'Ambulatorio "Diabete e Gravidanza" è la presenza del ginecologo che, durante la prima visita illustra alla paziente il protocollo diagnostico previsto.

Il Protocollo diagnostico ostetrico, con una precisa sequenza di azioni nelle varie settimane di gestazione, viene illustrato alla paziente dal *ginecologo* dell'ambulatorio, ginecologica. La presenza del *ginecologo* nell'ambulatorio, non obbliga la paziente ad "abbandonare" il proprio ginecologo, che continuerà a seguire la gravidanza, mantenendo contatti con il ginecologo dell'Ambulatorio, il quale, in questo caso, avrà solo il compito di monitorare l'accrescimento del feto e di intervenire per eventuali situazioni cliniche urgenti.

La disponibilità di controllare frequentemente la quantità del liquido amniotico e i parametri di crescita fetale è un elemento caratterizzante: incide fortemente sulle decisioni terapeutiche che non vengono prese solo da uno specialista (diabetologo o ginecologo), ma condivise; riduce, inoltre, l'ansia della paziente rispetto al benessere del feto e la motiva ad essere "aderente" alla terapia proposta.

RISULTATI

Dopo il parto le pazienti sono state suddivise in 4 gruppi a seconda dell'incremento ponderale in gravidanza:

- 1° gruppo (incremento $\leq 5,0$ kg) (n = 15);
- 2° gruppo (incremento 5,0-9,9 kg) (n = 15);
- 3° gruppo (incremento 10,0-14,4 kg) (n = 7);
- 4° gruppo (incremento: $\geq 14,5$ kg) (n = 5).

Tab. II.

Epoca gestazionale	Visita	Esami strumentali	Cardiotocografia
27-28 settimane	x	Ecografia ostetrica per accrescimento fetale con flussimetria	
32-34 settimane	x	Ecografia ostetrica per accrescimento fetale con flussimetria Eventuale Holter-pressorio se valori pressori $> 130/80$	Settimanale per pazienti insulino-trattate
36-38 settimane	x	Ecografia ostetrica per accrescimento fetale con flussimetria	Bisettimanale + liquido amniotico per diabete pregravidico Settimanale per GDM
39-41 settimane	x	Eventuale valutazione ecografia ostetrica per accrescimento fetale	2-3 volte/settimana in relazione al quadro clinico + liquido amniotico

Non si sono riscontrate differenze significative nei 4 gruppi rispetto alla durata della gravidanza, la glicemia a 1 ora dalla nascita del neonato e la diagnosi di diabete a 8 settimane dal parto.

In nessuno dei 4 gruppi sono nati bambini piccoli per età gestazionale (SGA).

La percentuale di neonati grandi per età gestazionale (LGA) è stata uguale nel gruppo 1 e nel gruppo 4 (14%).

Rispetto agli outcome ostetrici non ci sono state differenze significative rispetto al BMI pregravidico.

Ipertensione 11%, parti cesarei 42%, parti pretermine 5%, peso medio alla nascita 3269 ± 489 .

CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono che un ridotto aumento di peso nelle donne obese in gravidanza non aumenta il rischio per il neonato. Importante è che l'intervento nutrizionale sia accompagnato dal monitoraggio ecografico fetale e dal controllo dei chetoni urinari.

Cardiopatía ischemica e peso corporeo in pazienti ambulatoriali con diabete di tipo 2

P. Lazzari, R. Pollastri

Centro per la Prevenzione e Cura del Diabete, Clinica "Casa di Cura S. Camillo", Cremona

È noto come la cardiopatía ischemica (CI) rappresenti la maggior causa di mortalità nel diabetici di tipo 2, come pure elevata sia la frequenza di sovrappeso ed obesità in questi pazienti. Al fine di studiare le possibili relazioni tra cardiopatía ischemica (CI) (storia di infarto miocardico, angina o alterazioni all'ECG significative per ischemia) e peso corporeo nel diabete di tipo 2, sono stati esaminati complessivamente 463 pazienti diabetici di tipo 2 appartenenti a due gruppi (comparabili per sesso, durata nota del diabete e compenso glicemico) identificati in base alla presenza della complicanza cardiaca: uno (costituito da 346 soggetti) che presentava CI, e l'altro (costituito da 117 soggetti) che ne era esente. In relazione al *Body Mass Index* (BMI) (kg/m^2) sono stati identificati i soggetti con obesità (Ob) ($\text{BMI} > 30$), quelli in sovrappeso (So) ($\text{BMI} 25-30$) e quelli normopeso (No) ($\text{BMI} < 25$). In Ob il colesterolo totale era più elevato nei soggetti con CI rispetto a quelli senza CI ($272 \pm 65,8$ vs. $218,3 \pm 39,3$ mg/dl, $p = 0,002$), come pure il colesterolo LDL ($169,3 \pm 35,9$ vs. $133,9 \pm 36,8$ mg/dl, $p = 0,0004$); tali parametri erano invece simili in So e No sia nei pazienti con CI che in quelli senza. Il colesterolo HDL, i trigliceridi, il fibrinogeno, il tipo di terapia (insulinica e non), il dosaggio medio giornaliero di insulina e di ipoglicemizzanti orali non differivano significativamente nei soggetti con e senza CI sia in Ob che in No e So. L'ipertensione arteriosa era più frequente nei soggetti con CI rispetto a quelli senza CI in Ob ($p = 0,006$) ed in So ($p = 0,03$), risultando di frequenza simile in No sia nei soggetti con CI che in quelli senza.

I risultati dello studio mostrano che nella popolazione diabetica di tipo 2 esaminata alcuni importanti fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo totale ed LDL, ed ipertensione arteriosa) ricorrono in misura significativamente maggiore nei pazienti affetti da CI che appartengono alle classi di peso più elevate. Essendo tali fattori, come pure il peso corporeo, potenzialmente modificabili, l'indagine supporta l'importanza di strategie mirate di prevenzione e, se necessario, di specifiche tempestive terapie.

XVII
CONGRESSO
NAZIONALE
XXXXXXXXX 2009

COMUNICAZIONI

L'educazione terapeutica strutturata

AMD

La qualità di vita dei soggetti con DM 1 e DM2: risultati di un'indagine educativa-terapeutica

L. Strazzera, V. Provenzano, A.L. Cutrona, M. Sciacca, L. Spano

MANCANO LE AFFILIAZIONI

PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO

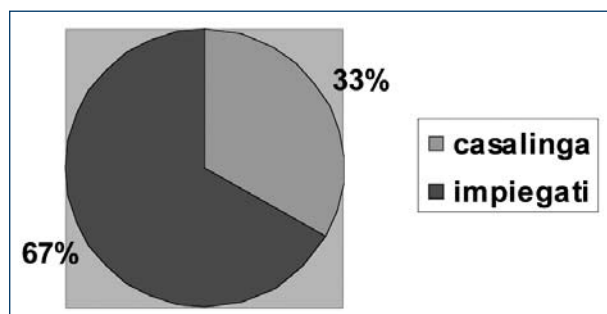
L'UO di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale Civico di Partinico (ASL 6 PA) utilizza il metodo assistenziale basato sulla gestione integrata e condivisa, con la creazione di un team dedicato all'educazione terapeutica permanente, considerata parte integrante del trattamento clinico del diabete mellito e la cui efficacia è ormai ampiamente dimostrata da innumerevoli studi scientifici. All'interno del team lavorano diabetologi, dietisti, psicologa, infermieri professionali e personale della locale associazione diabetici. Il programma di ETS viene svolto quotidianamente in reparto sia per quei pazienti ricoverati che per quelli sottoposti a controlli clinici in regime di day hospital. Nell'ambito del programma di ETS, presentiamo i dati relativi ad una prima indagine educativa-terapeutica sulla qualità di vita dei soggetti con diabete mellito tipo 1 e tipo 2 relativamente ai principali aspetti gestionali che interessano l'alimentazione, l'attività fisica, l'autocontrollo, l'autogestione e lo stato psicologico "attuale" e "passato". La casistica include i primi 50 utenti DM1 e DM2 afferenti presso il reparto dal mese di dicembre al mese di febbraio '09. A tutti questi soggetti è stato consegnato un questionario sulla QdV (questionario GISED) e sono stati raccolti ed elaborati statisticamente i dati e le informazioni fornite.

Casistica: 20 M; 30 F; *età media:* 14-65 aa; *durata media del diabete:* 2-15 aa.

Lavoro svolto per le donne (Fig. 1): 33% è casalinga; restante % risulta impiegata in settore terziario e impiegatizio (67%).

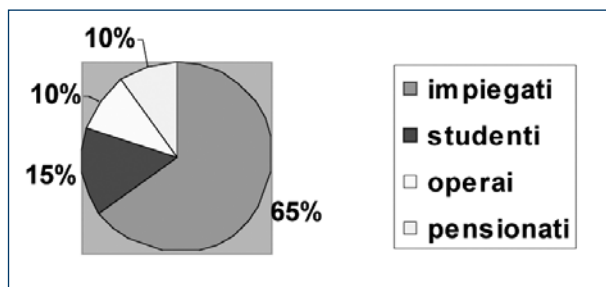
Lavoro svolto per i maschi (Fig. 2): 65% impiegati; 15% studenti; 20% risultano essere operai e pensionati.

Fig. 1. Lavoro svolto per le donne.



Attività fisica: 34% dei soggetti esaminati svolge esercizio fisico regolare e costante. I pazienti che alle visite portano il diario glicemico sono il 80% del campione totale e l'86% di loro portano ultimi esami ematochimici. Il 98% possiede un proprio glucometro e riferiscono di essere in grado di autogestirsi.

Del campione totale solo il 34% esegue l'autocontrollo 1-2 volte al giorno; il 22% da 2-3 volte; e la restante percentuale

Fig. 2. Lavoro svolto per i maschi.

insulinica nell'addome, il 25% nelle braccia; restante % nelle gambe/cosce glutei (19%). Il 58% del campione totale segue una dieta prescritta dal nostro reparto mentre la restante % viene seguito dal medico curante e/o dietista di fiducia.

SITUAZIONE PSICOLOGICA

Il 60% dei soggetti esaminati si sentono in ansia, preoccupati, talora depressi e scoraggiati circa il loro futuro e la loro condizione di vita. Aumenta la percentuale dei soggetti che si sentono nervosi, irrequieti senza motivazioni e apatici (64%). Di questi soltanto il 10% assume psicofarmaci per i disturbi del sonno e per la cura della sindrome ansioso-depressiva. Soltanto il 16% riporta difficoltà e/o cambiamenti importanti nell'organizzazione della vita familiare dopo la comparsa del diabete, nel 76% di loro le relazioni familiari sono rimaste invariate mentre il 18% riporta miglioramenti nelle relazioni familiari. Il 92% dei soggetti si sono sentiti aiutati e compresi dai familiari e soltanto il 10% si sono sentiti isolati e trascurati dalla famiglia.

Dopo la comparsa del diabete, il 98% dei soggetti ha sempre mantenuto il proprio lavoro di origine, solo il 4% riporta difficoltà di inserimento lavorativo rimanendo per la quasi totalità del campione, invariate le capacità lavorative e la situazione economica. L'8% dei soggetti hanno peggiorato i loro rapporti sociali, il 10% migliorati e l'82% riferisce che sono rimasti invariati.

RAPPORTI CON LA MALATTIA E CON I CURANTI

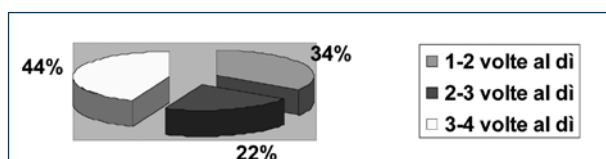
Il 28% dichiara che il diabete li fa sentire diverso dagli altri. Alla notizia di dover iniziare la terapia insulinica il 34% prova ansia e paura, il 16% indifferenza, il 18% senso di fatalità e rassegnazione, il 10% dolore e depressione e la restante % angoscia e disperazione.

All'inizio della terapia il 92% dei soggetti si è sentito adeguatamente informato e preparato da parte dei curanti. L'86% di loro si è sentito considerato e compreso negli stati d'animo ed il 94% dei soggetti esaminati si sente di accettare meglio il diabete dalla dipendenza dall'insulina.

Per il 68% dei soggetti si sono adattati alle prescrizioni terapeutiche e ai farmaci, giudicando

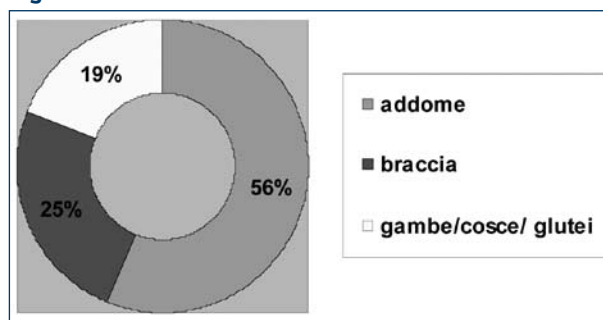
l'assistenza medica e infermieristica per la quasi totalità del campione (94%) buona ed adeguata.

Il 72% dei soggetti richiede più disponibilità all'ascolto da parte dei curanti ed il 28% richiede comprensione.

Fig. 3. Autocontrollo domiciliare.

L'84% dichiara di ricevere un'adeguata assistenza psicologica, ritenendo che il diabete abbia delle conseguenze psicologiche importanti. Il 92% dei soggetti dichiara che la presenza dello psicologo clinico sia importante per un miglior adattamento alla condizione di vita, ritenendo che l'aiuto psicologico va fornito al momento dell'esordio (50%), nei primi sei mesi di addattamento alla patologia (8%), solo nei momenti di crisi (14%), sempre (28%). Il 90% giudica, attualmente, la sua Qualità di Vita accettabile.

Fig. 4. Trattamento insulinico.



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'accettazione attiva del diabete, intesa come il raggiungimento di un nuovo equilibrio vitale e di convivenza serena con il diabete, è certamente agevolata dall'*educazione sanitaria e terapeutica continua e costante* per tutti quei soggetti diabetici che frequentano e si avvicinano giornalmente al reparto, essendo più motivati alla presa in carico e avendo così risultati certamente positivi sulla loro QdV. La sofferenza e il disagio psicologico trova spazio per esprimersi, essere accolta ed elaborata all'interno di un team "esperto" con diverse figure professionali che si occupano dei diversi aspetti della vita quotidiana del soggetto diabetico. Siamo fermamente convinti che l'educazione terapeutica è il presupposto fondamentale per l'autogestione, ma soprattutto per rendere il diabetico "*attore e non vittima della propria condizione di vita*".

Educazione terapeutica nel risk management del paziente diabetico, un'esperienza territoriale

M.C. Cimicchi, P. Saccò, T. Risolo, C. Percudani

Ambulatorio Diabetologico Polo Sanitario di Colomo; Dipartimento Cure Primarie AUSL di Parma

PREMESSA

Nel paziente diabetico l'educazione terapeutica (*Diabetes Self Management Education*, DSME) ¹ è un processo in divenire e parte integrante della cura, finalizzato a formare conoscenze, competenze ed abilità per scelte informate di autogestione ². Secondo quanto stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1998 il processo educativo deve svolgersi attraverso attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, e valutazione dell'apprendimento, oltre che di accompagnamento psico-sociale del paziente.

L'educazione può avere un ruolo effettivo nella prevenzione primaria e secondaria delle complicanze ma anche nella gestione diretta della patologia diabetica ³; è stato infatti riportato che si associa ad un miglioramento della qualità della vita, delle conoscenze sulla malattia e, nel diabete tipo 2, ad un miglior compenso metabolico con la riduzione dei valori della Hb glicosilata e del peso corporeo.

Gli interventi educazionali che hanno fornito migliori risultati sembrano essere quelli effettuati nei pazienti in cui la malattia ha maggiore durata e quelli mirati alle specifiche problematiche individuali, devono essere finalizzati al coinvolgimento attivo di ciascun paziente e fornire un rinforzo continuo delle informazioni ⁴. Questi interventi sono apparsi più efficaci quando effettuati dal solo personale infermieristico ⁵.

Oltre alla verifica del raggiungimento degli obiettivi terapeutici, gli incontri individuali permettono di evidenziare e correggere potenziali errori nella gestione della malattia soprattutto nei pazienti che fanno uso dell'autocontrollo domiciliare, assumono insulina, o che sono comunque esposti al rischio di ipoglicemie.

Infatti secondo il Position Statement dell'ACE e dell'AACE sul Patient Safety and Medical System Errors in Diabetes and Endocrinology ⁶ tutti i farmaci ipoglicemizzanti ma in particolare modo sulfanilurea ed insulina sono associati a potenziali rischi di eventi avversi ma l'educazione e la comunicazione possono migliorare la sicurezza del paziente.

Queste conoscenze implicano che nell'organizzazione dell'attività ambulatoriale sia presa in considerazione la necessità di curare in modo particolare gli aspetti della comunicazione fra il paziente ed il team diabetologico.

Partendo da questi presupposti, dal gennaio 2008, dopo formazione ad hoc, ad integrazione dell'attività clinica fornita dallo specialista è stato aperto per 3 ore alla settimana un ambulatorio ad esclusiva gestione infermieristica con l'intento di migliorare la qualità dell'as-

sistenza diabetologica con lo strumento dell'educazione terapeutica individuale, finalizzato al riconoscimento di eventuali errori oltre che alla individuazione di nuovi bisogni.

Materiali e metodi

Nel primo anno di attività sono stati valutati 102 pazienti, 56 uomini e 46 donne, di età media $67,1 \pm 9,1$ e $70,4 \pm 10,9$ anni, selezionati dal diabetologo fra quelli in cattivo controllo metabolico (glicata $8,3 \pm 1,3\%$) o con palesi difficoltà nell'autogestione della malattia al momento della visita ambulatoriale.

38 erano in terapia con ipoglicemizzanti orali (sulfanilurea da sola o in associazione con insulino sensibilizzanti), 29 in BOT (insulina basale + ipoglicemizzanti orali) e 35 in terapia insulinica.

La scelta dei pazienti è stata condivisa dal team; l'équipe infermieristica ha quindi gestito l'agenda degli appuntamenti e, ad ogni incontro, ha verificato e riportato nella cartella diabetologica informatizzata le conoscenze e i comportamenti del paziente, la sua abilità nella gestione dell'autocontrollo glicemico e le sue capacità nell'autosomministrazione di insulina e nella gestione della terapia in genere.

Il diabetologo è stato sempre informato dei problemi emersi; ne è stato richiesto l'intervento nel caso di errori gravi e/o di potenziali rischi per la sicurezza individuale oltre che quando si configurava l'ipotesi di una modifica della terapia.

Sono stati effettuati 155 incontri poiché i soggetti che presentavano maggiori criticità sono stati richiamati più volte.

RISULTATI

La Tabella I riassume le caratteristiche cliniche dei pazienti divisi per sesso, età e BMI e la prevalenza dei problemi rilevati nella gestione della malattia.

Gli incontri effettuati hanno confermato la numerosità degli errori e ne hanno chiarito la natura (Fig. 1).

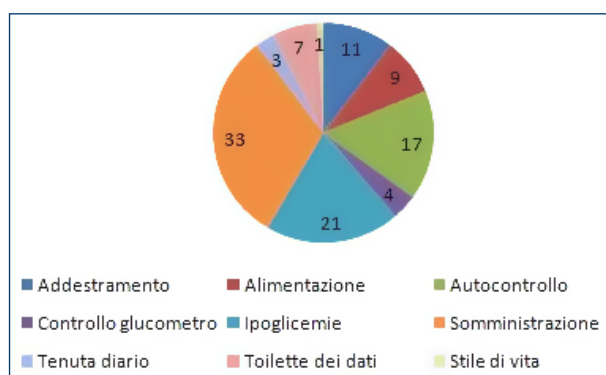
Le maggiori criticità sono state rilevate nella gestione della terapia insulinica (33 pazienti sui 64 in terapia insulinica da sola o con ipoglicemizzanti orali, pari al 51%); fra gli errori più frequenti la cattiva conservazione del farmaco, l'uso di insulina fredda o mal miscelata, il non rispetto dei tempi di somministrazione in base agli orari dei pasti; la scelta di sedi inappropriate per la sua inoculazione, l'utilizzo ripetuto dello stesso ago.

Molti dei pazienti in BOT con lo schema *treat to target* hanno dimostrato scarsa comprensione delle modalità di incremento del dosaggio insulinico, malgrado a tutti fossero state fornite istruzioni verbali e consegnato uno stampato esplicativo all'inizio della terapia.

In 17 pazienti sono stati poi riscontrati errori nella gestione dell'autocontrollo glicemico; mancata taratura dello strumento quando necessario; utilizzo di strisce inappropriate o scadute, non corretta compilazione del diario, fra gli errori di compilazione numerosi casi di toilette dei dati (7 pazienti).

Tab. I.

	N.	Età (media \pm SD)	BMI (media \pm SD)	HbA _{1c} (media \pm SD)	Numero di problemi rilevati		
					Uno	Due	Tre o >
Totale	102	$68,6 \pm 10,1$	$28,7 \pm 4,5$	$8,2 \pm 1,4$	42	47	13
Donne	46	$70,4 \pm 10,9$	$28,3 \pm 4,6$	$8,3 \pm 1,3$	20	18	8
Uomini	56	$67,2 \pm 9,2$	$29,1 \pm 4,4$	$8,2 \pm 1,5$	22	29	5

Fig. 1. Problemi rilevati in 102 pazienti.

In 60 pazienti (58,2%) erano contemporaneamente presenti 2 o più problemi.

CONCLUSIONI

Le continue innovazioni nel trattamento terapeutico del paziente diabetico hanno determinato un miglioramento della sua qualità di vita ed una riduzione delle complicanze con prolungamento dell'età media; la ricerca di obiettivi di controllo metabolico sempre più stretti ha reso però più complessa e rischiosa la gestione della malattia soprattutto nei soggetti più anziani che con maggiore frequenza appaiono a rischio di eventi avversi quali una ipoglicemia potenzialmente pericolosa anche per la vita stessa ⁷.

La nostra esperienza, seppure ancora limitata nel tempo, ha consentito di rilevare che, malgrado l'attenzione e la cura posta nel corso delle visite di controllo, sono ancora possibili molti inconvenienti e che per migliorare la sicurezza e ottenere risultati soddisfacenti sono essenziali sia l'educazione continua del paziente sia il miglioramento della comunicazione fra il personale sanitario ed il paziente stesso.

La cultura della sicurezza implica che tutto il team diabetologico collabori per ridurre i possibili errori. Non solo devono essere identificati obiettivi di cura "comuni", come ad esempio il raggiungimento del compenso metabolico individualizzato, ed obiettivi "specifici" sulla base dei bisogni e del contesto psico-sociale del singolo paziente, con un approccio individualizzato di tipo "tailor made" ma anche l'organizzazione sanitaria nel suo complesso deve attivamente adoperarsi per scoprire fatti che possano mettere in discussione l'approccio terapeutico anche se sgradevoli, incerti, ritenuti impliciti o discutibili ⁸.

Come dimostra la nostra esperienza gli eventi avversi sono infatti possibili e frequenti anche nei pazienti ambulatoriali ma evitabili e prevenibili attraverso un approccio multidisciplinare e in questo processo educativo il ruolo dell'Infermiere è fondamentale e va sicuramente oltre quello di garantire la semplice assistenza sanitaria.

Nello sforzo di diventare un'organizzazione altamente affidabile ⁹ abbiamo dato un grande valore alle capacità interpersonali, al rispetto reciproco, a regole che minimizzano l'arroganza e l'auto compiacimento, alla negoziazione continua, al lavoro di équipe, alla ricerca della credibilità ed al rispetto per l'esperienza di ognuno.

Bibliografia

- ¹ American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2008*. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1).
- ² ADM – SID – Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Torino: Infomedica Srl 2007.
- ³ N Eng J Med 2002; The Finnish Diabetes Prevention Study, Diabetes Care 2003; Lancet 2006.

- ⁴ Diabetes Educ 1997; Diabetes Care 2001; Ann Behav Med 2002; J Gen Intern Med 1995; Diabetologia 2002.
- ⁵ Diabetes Care 2003.
- ⁶ American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on *Patient Safety and Medical System Errors in Diabetes and Endocrinology*. Endocr Pract 2005;11:197-202.
- ⁷ ISMP's list of high-alert medications. www.ismp.org
- ⁸ Weick K, Sutcliffe K, Obstfeld D. *Organizing for High Reliability: Processes of Collective Mindfulness*. Research in Organizational Behaviour 1999;21:81-123.
- ⁹ [http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20060309.asp?ptr = y](http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20060309.asp?ptr=y)

Attitudini in educazione terapeutica dei medici diabetologi liguri. Risultati di un'indagine conoscitiva

A. Corsi, L. Boni* a nome del Gruppo MET (Metodologia in Educazione Terapeutica)

*UOC Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL 3 Genovese; * Centro per il Coordinamento delle Sperimentazioni Cliniche, Istituto Tumori Toscano*

PREMESSE

L'obiettivo primario dell'assistenza alle persone con diabete è consentirne e svilupparne l'autonomia nella gestione della propria condizione, insegnando loro alcune tecniche e fornendo loro le risorse che li aiutino ad assumersi questa responsabilità ¹⁻³.

L'educazione terapeutica è parte imprescindibile nel processo di autonomizzazione del paziente cronico ^{4,5} ed è, quindi, indispensabile nel raggiungimento degli obiettivi di cura ⁶. La "S.Vincent declaration" afferma che "nessuno degli obiettivi previsti potrà essere raggiunto senza la sua applicazione" ⁷.

L'applicazione dell'educazione terapeutica è fornita da operatori sanitari che devono possedere una formazione specifica ^{4,8}. Tra gli ostacoli al successo dei programmi di educazione terapeutica ha un ruolo pesante la inadeguata formazione degli operatori, specialmente medici ⁴. Essi hanno generalmente ricevuto una preparazione idonea a seguire l'approccio "biomedico" tipico della "medicina dell'acuzie" ma hanno scarsa familiarità con l'approccio "bio-psico-sociale" necessario nella "medicina della cronicità" ⁹. Per questo i diabetologi devono essere formati in modo da possedere conoscenze e attitudini idonee ad applicare l'ET ^{4,8}. Anche gli "standard italiani per la cura del diabete mellito" 2005-2007 prevedono che l'educazione all'autogestione vada garantita da "personale altamente qualificato sulla base di una formazione professionale continua sull'attività educativa" ¹⁰.

OBIETTIVO

Nell'ambito di una valutazione delle esigenze formative dei medici diabetologi liguri in ambito educativo, abbiamo ritenuto prioritario indagare quali fossero le loro attitudini all'applicazione dell'educazione terapeutica.

METODO

Ai 56 diabetologi appartenenti ai 19 servizi diabetologici liguri ¹¹, abbiamo consegnato un questionario anonimo contenente dodici affermazioni delle quali dovevano esprimere

il grado di condivisione, assegnando un punteggio su una scala da 1 a 5. Nella stesura del questionario, le affermazioni sono state prima individuate da un diabetologo esperto in educazione terapeutica, quindi riviste e corrette singolarmente da altri due diabetologi esperti, ed infine rielaborate ed accettate da tutti e tre i professionisti assieme. Le affermazioni del questionario sono riportate in Tabella I.

Le risposte sono state elaborate sia singolarmente, sia, talora, accorpate per aree omogenee. Le affermazioni 1, 2 e 11 sono state accorpate nell'area "peculiarità della cura della malattia cronica" e le affermazioni 3,4 e 5 nell'area "relazione efficace medico-paziente". In base al numero totale di risposte fornite, per ogni questionario, per ogni area omogenea e per ogni affermazione, è stato calcolato un punteggio standardizzato su una scala da 0 a 100. Nelle risposte ad alcune affermazioni il punteggio è stato invertito in modo che il punteggio corrispondesse al senso corretto dell'affermazione. Un'affermazione, che riguardava la percezione soggettiva di preparazione nell'ambito dell'ET, (affermazione n. 9) non è stata conteggiata nel computo complessivo ma ne è stata valutata la correlazione con il punteggio totale. Le analisi statistiche comparative sono state effettuate mediante ANOVA.

RISULTATI

Sono stati restituiti 50 questionari sui 56 distribuiti (89,3%). Il punteggio medio è risultato $65,2 \pm 12$, con valori significativamente più bassi nel gruppo di chi non operava stabilmente in diabetologia (n. 8; 16%): 50,3 ($p < 0,0004$) e di chi non aveva mai partecipato ad un corso di formazione specifico (n. 20; 40%): 58,6 ($p < 0,0043$).

Nell'area della conoscenza dei principi della "relazione efficace medico-paziente" il punteggio

Tab. I. Affermazioni e punteggio delle relative risposte.

	Affermazioni	Media	DS
1	La malattia cronica e quella acuta richiedono un approccio clinico totalmente differente	81	18,6
2	La responsabilità della cura del diabete e del paziente	44	18,6
3	L'atteggiamento corretto nella relazione di cura della persona con diabete è quello paternalistico	90	14,3
4	Il modello relazionale corretto tra operatore sanitario e persona con diabete è quello collaborativo	76,5	28,3
5	Di fronte ad un paziente in fase psicologica di rivolta, il curante deve assumere un atteggiamento direttivo	72	25
6	Nella mia pratica clinica con la persona con diabete applico frequentemente la riformulazione	58	24,4
7	Nella mia pratica clinica, per facilitare l'espressione del paziente, utilizzo frequentemente il silenzio	61,5	25,4
8	So definire che cos'è l'educazione terapeutica	63	27,8
9	Mi ritengo adeguatamente preparato in educazione terapeutica	65,2	12
10	Applico i principi dell'educazione terapeutica nella mia pratica clinica	56	29,3
11	Per il bene dei miei pazienti diabetici la cosa più importante è che io abbia una buona conoscenza biomedica	36,5	21,6
12	Ritengo che i principi dell'educazione terapeutica possano essere utili anche nelle relazioni interpersonali extralavorative	79	21,6

Tab. II. Punteggio sulla percezione di adeguata preparazione in educazione terapeutica e punteggio complessivo del questionario.

Punteggio percezione di preparazione in ET	Punteggio complessivo	
	Media	DS
1	44,7	10,5
2	57,1	9,6
3	65,6	5,5
4	72,1	7,4
5	79,5	7,2
p > 0,0001		

preparazione per nulla adeguata (44,7) ed il più alto tra chi la ritiene del tutto adeguata (79,6) ($p < 0,0001$) (Tab. II).

I punteggi conseguiti nelle diverse affermazioni sono riportati nella Tabella I.

medio è stato $79,5 \pm 15,5$, mentre nell'area della "peculiarità della cura della malattia cronica" è stato $53,8 \pm 10,5$. Le affermazioni che hanno conseguito i punteggi più bassi riguardavano l'ammissione che "la responsabilità nella gestione della cura del diabete è del paziente" ($44 \pm 18,6$) ed il peso del "ruolo attribuito alla conoscenza biomedica nel determinare il buon esito della cura" ($36,5 \pm 2$).

Tra la percezione di preparazione in ET ed il punteggio complessivo, è presente una netta correlazione, risultando il punteggio più basso tra chi ritiene la propria

COMMENTO

L'educazione terapeutica, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è "un processo formativo che deve rendere i pazienti capaci di acquisire e mantenere le capacità che permettano loro di gestire nel modo migliore la loro vita con la malattia. È perciò un processo continuo integrato nella cura. È disegnato per aiutare i pazienti e i loro familiari a comprendere la malattia ed il trattamento, a cooperare con gli operatori sanitari, a vivere in salute e a mantenere e migliorare la loro qualità di vita". L'educazione terapeutica deve essere fornita da operatori sanitari addestrati nell'educazione dei pazienti ^{4 10}. A tal fine nel 2001 il *Diabetes Education Study Group*, sulla scorta delle indicazioni dell'OMS, ha elaborato un programma di formazione in educazione terapeutica che fornisce un curriculum di base per l'acquisizione delle capacità indispensabili per una efficace implementazione dell'educazione terapeutica ⁸. Tra gli ostacoli all'applicazione di programmi educativi dei pazienti l'Organizzazione Mondiale della Sanità annovera "tradizione e cultura degli operatori sanitari" ⁴. La formazione degli operatori sanitari, in special modo dei medici, rispecchia sostanzialmente un approccio "biomedico", basato principalmente sulla capacità di fare la corretta diagnosi e somministrare la adeguata terapia. Questo approccio "biomedico" è tipico della cura delle malattie acute e non si adatta alla cura delle malattie croniche, dove si richiede invece soprattutto un approccio "olistico", che tenga conto dei diversi aspetti "bio-psico-sociali" della gestione della malattia cronica ¹².

L'introduzione nel mondo sanitario dell'educazione terapeutica, che privilegia questo secondo approccio, rappresenta una sfida per la cultura tradizionale ⁴. I risultati della nostra indagine comunque dimostrano che i medici diabetologi liguri posseggono buona coscienza della necessità di uno specifico approccio alla malattia cronica. In Liguria da dodici anni si svolge annualmente, sotto il patrocinio di AMD, un corso residenziale di formazione in Metodologia dell'Educazione Terapeutica (MET) ¹³. A tali corsi hanno nel tempo partecipato medici di quasi tutti i servizi diabetologici della regione. Possiamo ipotizzare che tali eventi ed altri che sporadicamente sono stati effettuati, siano valsi a formare questa coscienza e a formare

l'attitudine ad un rapporto di cura centrato sul paziente, collaborativo, non direttivo, non paternalistico. Certamente il risultato del costante lavoro di formazione svoltosi in Liguria soprattutto da parte del MET è riconoscibile dal miglior punteggio che hanno complessivamente conseguito coloro che hanno partecipato ai corsi formativi. Nel momento tuttavia in cui si deve riconoscere al paziente la responsabilità della gestione della sua malattia, i diabetologi dimostrano ancora scarsa attitudine a lasciare il proprio tradizionale ruolo di "responsabili del risultato clinico". "Il diabete è una malattia autogestita e la responsabilità di questa autogestione appartiene al paziente". Da questo riconoscimento prende avvio l'approccio "empowerment" che si caratterizza come la "scoperta e lo sviluppo delle capacità di ognuno di essere responsabile della propria vita". Sotto questo aspetto i risultati della nostra indagine dimostrano che vi è necessità di diffondere il significato basilare dell'approccio "empowerment". Verosimilmente è ancora molto pesante il retaggio della formazione tradizionale che, preparando i medici ad una medicina dell'acuzie, li abitua a sostenere il ruolo di decisori e responsabili. La formazione tradizionale predilige gli aspetti biomedici ed anche i diabetologi da noi intervistati sembrano essere convinti che "la buona preparazione biomedica è la cosa più importante nel determinare il risultato" della cura del diabete. Nella malattia cronica conservare questo approccio espone inevitabilmente al rischio di trascurare gli aspetti psicorelazionali e conseguentemente, di perdere l'alleanza del paziente. Un ruolo positivo nella formazione in educazione terapeutica sembra invece avere l'ambiente di lavoro diabetologico. I soggetti che non lavorano stabilmente in diabetologia hanno conseguito un punteggio significativamente minore rispetto a chi è inquadrato nel ruolo di diabetologia. L'indagine del GISED a livello nazionale ¹⁴ e l'indagine di AMD Liguria a livello regionale ¹¹, hanno evidenziato difficoltà nella disponibilità di personale e di tempo dedicati allo svolgimento dell'educazione terapeutica. Tuttavia in Liguria il 58% dei servizi asserisce di avere un programma di educazione terapeutica strutturata, a dimostrazione perlomeno dell'interesse all'applicazione dell'educazione terapeutica. Tra gli specialisti che esercitano la diabetologia in modo dedicato vi è verosimilmente una osmosi di interesse e di conoscenza dell'educazione terapeutica che non si riscontra tra i medici che svolgono l'attività diabetologica in modo non dedicato. È ipotizzabile che l'attività assistenziale prestata in altre strutture, perlopiù in Medicina Interna, concentri l'interesse di questi medici verso la medicina "prescrittiva" e "curativa" piuttosto che verso i principi dell'educazione terapeutica. Una considerazione ancora merita il rilievo della correlazione tra il miglior punteggio conseguito e la percezione di adeguata preparazione in educazione terapeutica. Ciò induce a ritenere che gli specialisti interpellati si siano disposti sinceramente ad analizzare gli aspetti della propria formazione e che vi sia effettiva coscienza dell'esigenza di miglioramento da parte di coloro che si dichiarano impreparati. Ciò potrà essere di sprone all'organizzazione di interventi formativi in educazione terapeutica e specialmente in "empowerment".

RINGRAZIAMENTI

Un grazie sentito ai diabetologi che hanno partecipato all'indagine.

Bibliografia

- ¹ Anderson RM. *Patient empowerment and the traditional medical model: a case of irreconcilable differences?* Diabetes Care 1995;18:412-5.
- ² Anderson RM, Funnell MM, Butler P, Arnold MS, Fitzgerald JT, Feste C. *Patient empowerment: results of a randomized control trial.* Diabetes Care 1995;18:943-9.

- ³ Anderson RM, Funnel MM, Arnold MS. *Using the empowerment approach to help patients change behavior*. In: Anderson B, Rubin R, editors. *Practical lessons from psychology for diabetes clinicians*. Alexandria: American Diabetes Association 1996, pp. 163-72.
- ⁴ World Health Organization, Regional Office for Europe. *Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases*. Report of a WHO Working Group 1998.
- ⁵ Lacroix A, Assal J-P. *Therapeutic Education of Patients. New approaches to chronic illness*. Paris: Maloine 2003.
- ⁶ Nolte S, Elsworth GR, Sinclair AJ, Osborne RH. *The extent and breadth of benefits from participating in chronic disease self-management courses: a national patient-reported outcomes survey*. Patient Education and Counseling 2007;65:351-60.
- ⁷ *Sant Vincent Declaration*.
- ⁸ Diabetes Education Study Group (DESG) of the European Association for the Study of Diabetes. *Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes Therapeutic Education*. Report of a DESG Working Group 2001.
- ⁹ Assal JP. *Revisiting the approach to treatment of long-term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long-term follow-up*. Patient Education and Counseling 1999;37:99-111.
- ¹⁰ AMD-SID-Diabete Italia. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Linee Guida e Raccomandazioni*. Torino: Info-medica 2007.
- ¹¹ Ruffino C, per il Consiglio AMD Liguria. *Indagine conoscitiva sulle strutture diabetologiche in Liguria*. Convegno Congiunto SID-AMD Liguria, Genova 12 aprile 2008 (comunicazione personale).
- ¹² Assal JP. *From metabolic crisis to long-term diabetes control. A plea for more efficient therapy*. In: Davidson Jk, editor. *Clinical diabetes mellitus, a problem oriented approach*. 3rd edn. New York: Thieme Med. Pub. Inc. 2000, vol. 49, pp. 799-813, 943-950.
- ¹³ Corsi A, per MET. *Metodologia in Educazione Terapeutica. Un viaggio di più di 10 anni*. IV Convegno Nazionale Centro Studi e Ricerche AMD, Cernobbio 8-10 ottobre 2008 (comunicazione personale).
- ¹⁴ Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D; GISED (Gruppo Italiano per lo Studio sull'Educazione al Diabete). *Organizzazione dell'attività educativa nei centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED*. XXV Congresso Nazionale AMD. MeDia 2005;5(Suppl):30.

Implementazione delle raccomandazioni nutrizionali nei diabetici tipo 2

C. De Natale (a nome del Progetto EDUCANDIA*)

* C. De Natale, A. Giacco, G. Anniballi, C. Colosimo, G. Saldalamacchia, A.A. Rivellese (Università Federico II di Napoli); S. Leotta, S. Carletti, S. Abbruzzese (Ospedale "S. Pertini", Roma); M. Magno, A. Miale (SC di Endocrinologia, Ospedale "SS. Annunziata", ASL TA); G. Viviani, L. Lione (Università di Genova); I. Zavaroni, N. Anelli (Università di Parma); D. Cucinotta, G. Lettieri, S. Tavella (Università di Messina); M. Trento, A. Trinetta, F. De Michieli (Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino)

RAZIONALE

Vi è un consenso unanime che l'adesione ottimale alla dieta è in grado non solo di migliorare il compenso glicemico e gli altri fattori di rischio associati al diabete ma anche di prevenire e/o ritardare le complicanze micro e macrovascolari a cui i pazienti diabetici sono particolarmente esposti. È altrettanto noto che è estremamente difficile ottenere una adesione ottimale alla dieta soprattutto per periodi lunghi. A tal proposito piuttosto deludenti sono i risultati di studi d'intervento, randomizzati e controllati effettuati in pazienti diabetici tipo 2 allo scopo di valutare l'effetto sul calo ponderale o il controllo del peso mediante strategie indirizzate a modificare lo stile di vita. Tali studi, infatti, hanno mostrato solo un piccolo miglioramento del peso corporeo nel lungo termine. Tuttavia, in contrasto con questi dati, sono i risultati di studi di intervento tesi a correggere stili di vita scorretti, incluso le abitudini alimentari, mediante interventi educazionali intensivi che hanno dimostrato che è possibile ridurre l'incidenza di diabete tipo 2 in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati, ad alto rischio di sviluppare la malattia. Quindi la persone se adeguatamente motivate e supportate possono modificare le loro abitudini alimentari e il livello di esercizio fisico, efficaci a prevenire il diabete, anche quando tali modifiche non sono drastiche e quindi più facilmente sostenibili negli anni. Ad oggi non è noto se interventi di tipo intensivo come quelli utilizzati in individui con ridotta tolleranza ai carboidrati siano efficaci anche tra la popolazione affetta da diabete tipo 2.

SCOPO

Scopo del nostro studio è stato valutare gli effetti di un programma di educazione per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali oltre che finalizzato all'incremento dell'attività fisica in pazienti con diabete tipo 2 basato su un protocollo ben strutturato, standardizzato per metodologia e contenuti.

METODI

Hanno partecipato allo studio pazienti diabetici tipo 2 in terapia con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali, in soprappeso (29 ± 4 kg/m²), in buon compenso glicemico ($6,9 \pm 1\%$). Non erano inclusi nello studio pazienti in terapia insulinica e/o con complicanze micro e macroangiopatiche gravi (nefropatia, insufficienza cardiovascolare). I pazienti sono stati selezionati in modo casuale da 7 centri di diabetologia del territorio italiano e assegnati, in modo random, al gruppo di educazione nutrizionale intensiva ($n = 65$) o al gruppo di controllo ($n = 45$). L'educazione nutrizionale intensiva, basata su un approccio di gruppo, è stata effettuata mediante sei incontri di circa 1 ora ciascuno distanziati da un intervallo di 1 mese, svolti secondo una metodologia di didattica interattiva. Ad ogni singolo incontro veniva trattato un argomento del programma di educazione per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali (Tab. I). Ogni incontro è suddiviso in quattro fasi: la fase di accoglienza, la fase di attività didattica vera e propria, quella delle situazioni di vita reale e la fase conclusiva. Al fine di standardizzare la metodologia è stato preparato un manuale per gli operatori con il programma di educazione per i diabetici tipo 2. Tale manuale è stato ideato allo scopo di creare uno strumento semplice che potesse essere utilizzato da tutte le figure professionali (medici, dietisti ed altre figure del team). Il gruppo di controllo riceveva le informazioni sulla dieta da seguire e lo stile di vita abitualmente fornite ai pazienti dei vari centri aderenti al progetto. La qualità e l'efficacia del programma è stata valutata all'inizio e alla fine dell'intervento mediante il monitoraggio di: peso corporeo, IMC, HbA_{1c}, lipidi plasmatici e pressione arteriosa.

RISULTATI

Dopo 6 mesi il gruppo di intervento educativo mostrava una riduzione statisticamente significativa del peso e dell'IMC (83 ± 15 vs. 81 ± 15 kg e 29 ± 4 vs. 28 ± 4 kg/m², $p < 0,001$) che non si verificava nel gruppo di controllo ($78,2 \pm 9$ vs. 78 ± 9 , e 28 ± 3 vs. 28 ± 3 kg/m², ns). Anche il colesterolo totale e la glicemia si riducevano solo nel gruppo di intervento educativo (col. 191 ± 40 vs. 183 ± 40 mg/dl, $p < 0,05$ gruppo intervento e 194 ± 41 vs. 190 ± 37 mg/dl ns, gruppo controllo; glicemia: 144 ± 30 vs. 134 ± 26 p < 0,05 gruppo intervento e 147 ± 34 vs. 145 ± 36 ns gruppo controllo). I livelli di HbA_{1c} sono risultati significativamente ridotti dopo 6 mesi sia nel gruppo di intervento che nel gruppo di controllo ($6,9 \pm 1$ vs. $6,5 \pm 1\%$ p < 0,001 gruppo intervento e $7,4 \pm 1$ vs. $7,2 \pm 1$ p < 0,05 gruppo controllo) (Tab. II).

Tab. I. Argomenti del programma di educazione nutrizionale nei soggetti con diabete tipo 2.

1° incontro – Metabolismo energetico e peso corporeo: <i>come si diventa obesi/soprappeso e perché perdere peso</i>
2° incontro – Metabolismo energetico e peso corporeo: <i>come perdere peso incrementando il dispendio energetico</i>
3° incontro – Metabolismo energetico e peso corporeo: <i>come perdere peso riducendo l'intake energetico della dieta</i>
4° incontro – Grassi: <i>quantità e qualità</i>
5° incontro – Carboidrati: <i>quantità e qualità</i>
6° incontro – Proteine, sale, alcol e modelli alimentari

Tab. II. Parametri antropometrici e metabolici dopo 6 mesi nel gruppo di intervento e di controllo.

	Gruppo intervento		Gruppo controllo	
	Inizio	Dopo 6 mesi	Inizio	Dopo 6 mesi
Peso (kg)	82,9 ± 15	80,8 ± 15*	78,5 ± 9	78,1 ± 9
IMC (kg/m ²)	29,4 ± 4	28,6 ± 4*	28,5 ± 3	28,4 ± 3
Colesterolo totale (mg/dl)	191 ± 40	183 ± 40*	194 ± 41	190 ± 37
Trigliceridi totali (mg/dl)	151 ± 94	138 ± 84	123 ± 49	126 ± 50
Glicemia a digiuno (mg/dl)	144 ± 30	134 ± 26*	147 ± 34	145 ± 36
HbA _{1c} (%)	6,9 ± 1	6,5 ± 1*	7,4 ± 1	7,1 ± 1*

* p < 0,05; M ± DS.

CONCLUSIONI

Un programma per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali basato su un protocollo ben strutturato, standardizzato per metodologia e contenuti può avere effetti vantaggiosi in pazienti diabetici tipo 2. Infatti, in tali pazienti, dopo l'intervento educativo, si verifica una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, dell'IMC, della glicemia e del colesterolo che non si riscontra nel gruppo di controllo. I risultati di questo studio suggeriscono che il manuale rappresenta una guida semplice ed efficace per gli operatori, che l'approccio di gruppo è vissuto con serenità da parte dei partecipanti e stimola lo scambio di esperienze e la discussione, che l'utilizzo di una didattica interattiva e non di tipo frontale, basata sull'esperienza di vita e sul vissuto dei pazienti, è in grado di coinvolgere tutti indipendentemente dal grado di scolarizzazione e dal livello socio-economico. In conclusione, in pazienti diabetici tipo 2 l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali attraverso l'effettuazione di incontri di gruppo non solo migliora il compenso glicemico e altri fattori di rischio cardiovascolare ma permette un coinvolgimento da parte di questi pazienti tale da ottenere dopo 6 mesi di intervento una modifica dello stile di vita con una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo e dell'IMC.

COMUNICAZIONI

*I nuovi farmaci nella terapia
del diabete di tipo 2*

Un nuovo ipoglicemizzante orale: sitagliptin. La nostra esperienza

A. Asti, A. D'Alessandro, C. Cristiano, G. D'Alessandro, C. Ambrosca, G. Maresca, F. Barbarano, P. Bellis

UOC di Medicina Interna, PO "S. Maria di Loreto Nuovo", ASL Na/1, Napoli

Sitagliptin è un ipoglicemizzante orale della classe degli inibitori delle DPP-4 ed è indicato per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in associazione a metformina e/o un tiazolidindione in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico.

Nel nostro studio abbiamo arruolato 24 pazienti (13 M e 11 F), età media 61,3 anni ($DS \pm 7,8$), con durata media del diabete di 8,5 anni ($DS \pm 6,2$) che pur in terapia con metformina o metformina + glitazoni presentavano Hb glicata $> 7,5\%$ e glicemia a digiuno > 140 mg/dl. Al tempo 0' abbiamo rilevato i valori anche del peso, BMI, colesterolo totale, HDL e LDL colesterolo, trigliceridi e transaminasi, e abbiamo aggiunto 100 mg di sitagliptin in monosomministrazione giornaliera.

Abbiamo poi effettuato il follow-up a 4 mesi, i pazienti sono stati richiamati e sono state rilevate le stesse variabili del momento dell'arruolamento.

I risultati hanno evidenziato una riduzione della glicemia a digiuno da 187,8 mg/dl a 138,2 mg/dl ($p < 0,0001$), del Hb glicata da 8,2% a 7,1% ($p < 0,0001$), del peso passato da 88 a 85,4 kg ($p < 0,0001$), del BMI da 32,2 a 31 ($p = 0,002$), dei trigliceridi da 192 mg/dl a 156,7 mg/dl ($p = 0,0003$), del colesterolo totale da 184,3 mg/dl a 168,3 mg/dl ($p = 0,0015$), mentre la riduzione del LDL colesterolo non risultava statisticamente significativa come il lieve innalzamento del HDL colesterolo; inoltre non si osservava alcuna anomalia nelle transaminasi.

Gli effetti collaterali sono stati scarsi: in tre pazienti abbiamo osservato all'inizio dell'assunzione del farmaco, dolore crampiforme all'addome accompagnato da stipsi, sintomi poi regrediti dopo una decina di giorni; in nessun caso vi è stata sospensione della terapia.

Abbiamo inoltre analizzato se vi fossero differenze statisticamente significative nei due gruppi, sitagliptin + metformina (14 pazienti, 7 M, 7 F) e sitagliptin + metformina e glitazoni (10 pazienti, 6 M, 4 F): nel gruppo sitagliptin + metformina e glitazoni era più sostenuta la riduzione di Hb glicata (1,2% contro 1% di sitagliptin + metformina) e l'innalzamento del HDL colesterolo era statisticamente significativo (41,7 mg/dl al T 0' vs. 45,1 mg/dl a T 4' con $p = 0,003$) rispetto al gruppo sitagliptin + metformina; sovrapponibili i dati riguardanti glicemia a digiuno, colesterolo totale, LDL colesterolo, trigliceridi, peso e BMI.

I nostri dati sono a supporto dei dati della letteratura internazionale che evidenziano l'efficacia di sitagliptin in associazione a metformina e/o glitazoni nel ridurre glicemia ed Hb glicata nei pazienti con diabete mellito tipo 2.

Liraglutide migliora significativamente il controllo glicemico e la funzione beta-cellulare rispetto ad exenatide, in associazione a metformina e/o a una sulfanilurea nel diabete tipo 2

G. Sesti², L. Blonde, J. Rosenstock¹, W.E. Schmidt³, E. Montanya⁴, J. Brett⁵, M. Zychma⁶, J. Buse⁷

Endocrinology, Ochsner Diabetes Clinical Research Unit, New Orleans, LA, United States; ¹ Endocrinology, Dallas Diabetes and Endocrine Center, Dallas, TX, United States; ² Policlinico, Universitario Mater Domini, Catanzaro, Italia; ³ Endocrinology, Ruhr-University of Bochum, Bochum, Germany; ⁴ Endocrinology, IDIBELL-Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona, Spain; ⁵ International Medical Affairs, Novo Nordisk Inc., Princeton, USA; ⁶ Medical&Science, GLP-1, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark; ⁷ Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, MD, USA

RAZIONALE E SCOPI

Liraglutide è un analogo del GLP-1 umano in monosomministrazione giornaliera in sviluppo per il trattamento del diabete tipo 2. In questo studio randomizzato, in aperto, della durata di 26 settimane, condotto negli USA e in Europa, è stato confrontato il trattamento con liraglutide vs exenatide (agonista per il recettore del GLP-1) in soggetti con diabete tipo 2 non ben controllati da terapia con metformina e/o con sulfanilurea.

MATERIALI E METODI

sono stati randomizzati 464 soggetti, che hanno ricevuto con un rapporto di 1:1 terapia con liraglutide (1,8 mg) somministrato una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata indipendentemente dai pasti (procedendo con 0,6 mg 1 volta/giorno per la prima settimana e 1,2 mg al giorno per la seconda settimana) o exenatide 10 mcg prima dei pasti principali in doppia somministrazione giornaliera (somministrando per le prime 4 settimane 5 mg 2 volte al giorno), entrambi aggiunti alla terapia ipoglicemizzante orale in corso.

RISULTATI

Le principali caratteristiche al baseline ed i risultati sono riportati in Tabella I. Con liraglutide si è ottenuta una riduzione significativamente maggiore dei valori di HbA_{1c} (-1,12% con liraglutide e -0,79% con exenatide; $p < 0,0001$) e della glicemia a digiuno rispetto ai valori basali vs. exenatide. Un numero significativamente maggiore di soggetti ha raggiunto con liraglutide valori di HbA_{1c} $< 7\%$ (54% con liraglutide e 43% con exenatide; $p < 0,0015$) e $\leq 6,5\%$ (35% con liraglutide e 21% con exenatide; $p < 0,0001$). La riduzione del peso

Tab. I.

	Liraglutide 1,8 mg (1/die) N = 233	Exenatide 10 µg (2/die) N = 231	p
Durata del diabete, anni (SD)	8,4 (6,2)	7,9 (5,9)	
BMI, kg/m ² (SD)	32,9 (5,5)	32,9 (5,7)	
HbA _{1c} basale, % (SD)	8,2 (1,0)	8,1 (1,0)	
Variazioni HbA _{1c} , % (SE)	-1,12 (0,08)	-0,79 (0,08)	< 0,0001
% con HbA _{1c} < 7,0%	54	43	0,0015
% con HbA _{1c} ≤ 6,5%	35	21	< 0,0001
Variazioni glicemia basale, mmol/L (SE)	-1,61 (0,20)	-0,60 (0,20)	< 0,0001
Variazioni peso corporeo, kg (SE)	-3,24 (0,33)	-2,87 (0,33)	0,2235
Variazioni peso corporeo kg (SE) (add-on metformina)	-4,08 (0,47)	-3,05 (0,48)	0,0825
Variazioni peso corporeo, kg (SE) (add-on sulf/metformina + sulf)	-2,81 (0,32)	-2,68 (0,32)	0,7215
Variazioni HOMA-B (SE) dopo 26 settimane	32,1 (6,8)	2,7 (6,8)	< 0,0001
Ipoglicemie minori, eventi/soggetti/anno	1,9	2,6	0,0131
% pazienti con nausea	25,5	28,0	

corporeo è risultata simile in entrambi i trattamenti (-3,24 kg con liraglutide e -2,87 kg con exenatide; $p = 0,2235$). Si è riscontrato un trend verso una maggiore perdita di peso con liraglutide nel sottogruppo di soggetti trattati in associazione con la metformina (-4,08 kg con liraglutide e -3,05 kg con exenatide; $p = 0,0825$). L'indice HOMA-B e i trigliceridi sono migliorati in misura significativamente maggiore con liraglutide. La percentuale di eventi ipoglicemici minori è risultata significativamente più bassa con liraglutide nonostante il miglior controllo glicemico (ipoglicemie minori: eventi/soggetti/anno rispettivamente 1,9 con liraglutide e 2,6 con exenatide; $p < 0,0131$). Gli effetti gastrointestinali sono stati simili per tutti i gruppi, anche se la nausea è perdurata per un periodo più lungo nei soggetti in terapia con exenatide.

CONCLUSIONI

In questo primo studio di confronto tra due agonisti del recettore per il GLP-1 associati a metformina e/o SU, con liraglutide si è ottenuto un miglioramento del controllo glicemico e della funzione beta cellulare con un minor rischio di ipoglicemia, una simile riduzione di peso corporeo e con nausea meno persistente nel tempo rispetto a exenatide.

Effetti metabolici di exenatide: 4 mesi di follow-up

P. Romagni, V. Montani, D. Berardinucci, P. Di Berardino

INTRODUZIONE

Il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide*) è un ormone intestinale, denominato "incretina", rilasciato dalle cellule L della parte distale dell'ileo e del colon in risposta all'ingestione di cibo e responsabile di numerose azioni regolatorie a livello del metabolismo glucidico. GLP-1 determina, infatti, l'aumento di secrezione insulinica glucosio-dipendente, l'inibizione della secrezione di glucagone, il rallentamento dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'intake di cibo. Le incretine, inoltre, da una lato sembrano favorire la replicazione, la formazione di nuove β -cellule e l'ipertrofia cellulare e dall'altro inibiscono l'apoptosi determinando nel complesso un aumento della massa β -cellulare. La maggiore limitazione funzionale all'utilizzo terapeutico del GLP-1 è rappresentata dalla sua breve emivita (meno di 2 minuti). L'ormone, infatti, dopo essere stato rilasciato in circolo viene rapidamente degradato dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4) nella sua porzione N-terminale in seguito alla rimozione di due amminoacidi. Allo scopo di aggirare questo inconveniente, sono stati sviluppati analoghi del GLP-1 resistenti all'azione dell'enzima DPP-4. L'exenatide è un peptide sintetico di 39 amminoacidi che non avendo un'alanina in posizione 2, risulta avere un'emivita plasmatica maggiore e può pertanto essere somministrato bis in die, garantendo l'efficacia nelle 24 ore. Exenatide, grazie alle sue azioni "incretino-mimetiche", si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di glicemia e di emoglobina glicata in pazienti diabetici non ancora trattati farmacologicamente o non ben compensati dopo trattamento con metformina e sulfanilurea.

Scopo del nostro studio è stato quello di investigare gli effetti metabolici di exenatide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 in compenso glico-metabolico non adeguato dopo trattamento con metformina \pm sulfanilurea e valutare eventuali differenze in termini di parametri clinici e metabolici tra soggetti in duplice e triplice associazione terapeutica.

MATERIALE E METODI

Abbiamo studiato presso il nostro Servizio di Diabetologia 45 pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia orale con metformina \pm sulfanilurea da almeno 1 anno. I soggetti che nonostante tale terapia presentavano un compenso glico-metabolico non adeguato ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), sono stati trattati con l'aggiunta di exenatide partendo da un dosaggio standard di 5 mcg (1×2 iniezioni s.c./die). I pazienti sono stati caratterizzati clinicamente per età, sesso, peso, BMI (indice di massa corporea), circonferenza vita, glicemia a digiuno ed HbA_{1c} al tempo 0, dopo 1 e 4 mesi di terapia con exenatide. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando paired t-test con valori di significatività inferiori a 0,05.

RISULTATI

Le caratteristiche basali della popolazione sono riassunte nella Tabella I. Dopo 1 mese di terapia con exenatide (5 mcg s.c., bis in die) non sono stati rilevati effetti statisticamente significativi a livello di peso corporeo e circonferenza vita. Abbiamo ritenuto opportuno aumentare dopo 1 mese il dosaggio di exenatide a 10 mcg s.c. (bis in die) in tutti i soggetti tranne in uno in cui è stata confermata la posologia di 5 mcg, in quanto già in adeguato compenso glico-metabolico

Tab. I.

	Popolazione base
Età (anni)	56 ± 6,9
Sesso	78% F - 22% M
Anni di DM	11 ± 5
Terapia in atto	Metformina ± sulfanilurea
Peso (kg)	97,5 ± 19,5
BMI (kg/cm ²)	37,3 ± 6,1
Circonferenza vita (cm)	117,4 ± 15
Glicemia a digiuno (mg/dl)	227 ± 51
HbA _{1c} (%)	9,98 ± 1,5

Tab. II.

	Tempo 0	Tempo 1	p-value	Mese 4	p-value
Peso (kg)	97,5 ± 19,5	97,2 ± 20	ns	90 ± 19	0,22
BMI (kg/cm ²)	37,3 ± 6,1	36,5 ± 6,2	ns	34 ± 5,3	0,2
Circonferenza vita (cm)	117,4 ± 15	114,6 ± 14,7	ns	111 ± 15	0,21
Glicemia a digiuno (mg/dl)	227 ± 51	192 ± 54	,0083	189 ± 56	,01
HbA _{1c} (%)	9,98 ± 1,5	9,3 ± 1,6	,13	8,6 ± 1,6	,0091

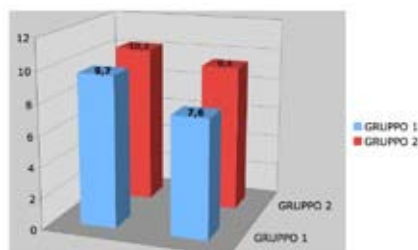
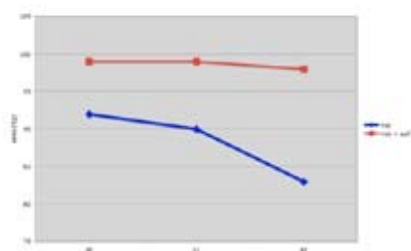
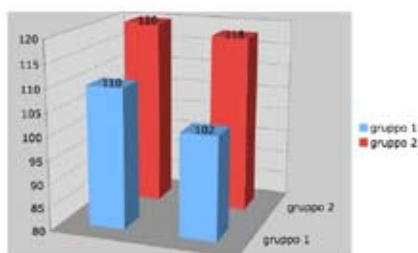
Fig. 1. HbA_{1c}.

Fig. 2. Peso.



(HbA_{1c} ≤ 7%). Dopo 4 mesi dall'inizio della terapia con exenatide il peso passava da 97,5 ± 19,5 a 90 ± 19* kg (p-value,2), il BMI da 37,3 ± 6,1 a 34 ± 5,3 kg/cm² (p-value 0.2) e la circonferenza vita da 117,4 ± 15 a 111 ± 15 cm (p-value,2). La glicemia scendeva da 227 ± 51 a 192 ± 54 mg/dl già nel primo mese di trattamento (p-value,0083) e a 189 ± 56 mg/dl dopo 4 mesi (p-value,01). Anche l'HbA_{1c} mostrava una riduzione statisticamente significativa a partire dal quarto mese dall'inizio della terapia con exenatide, passando da 9,98 ± 1,5 a 8,6 ± 1,6% (p-value,0091) (Tab. II). Quando suddivisi in relazione alla terapia orale seguita (Gruppo 1: metformina; Gruppo 2: metformina ± sulfanilurea), il Gruppo 1 mostrava una riduzione di HbA_{1c} maggiore (da 9,7 a 7,6%) rispetto al Gruppo 2 (da 10,2 ± a 9,4%) dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento con exenatide (Fig. 1). Tale tendenza veniva confermata anche dalla maggiore riduzione del peso corporeo nel gruppo 1 (da 92 a 83 kg) rispetto al gruppo 2 (da 99 a 98 kg) (Fig. 2) e della circonferenza vita (da 110 a 102 cm nel gruppo 1; da 120 a 118 cm nel gruppo 2) (Fig. 3). I soggetti del Gruppo 1 erano, inoltre, caratterizzati da una minore durata della malattia diabetica rispetto al Gruppo 2 (9 ± 3,5 vs. 11,8 ± 5,7 anni).

Fig. 3. Circonferenza vita.

Dei 45 soggetti esaminati, 6 sono usciti dallo studio nel corso del primo mese di terapia, 4 per il verificarsi di reazioni avverse (nausea e vomito), 2 per fallimento terapeutico e successivo passaggio a terapia insulinica. Due pazienti hanno riferito episodi di ipoglicemie sintomatiche rare con il dosaggio di 10 mcg.

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma l'efficacia di exenatide nel ridurre i livelli di glicemia e di emoglobina glicata dopo 4 mesi di terapia in associazione agli ipoglicemizanti orali. Tale risultato sembra particolarmente significativo nei pazienti in terapia con la sola metformina, in cui anche la diminuzione di peso corporeo e circonferenza vita è maggiore rispetto ai soggetti in terapia con sulfanilurea in associazione. Tale dato potrebbe essere correlato con una minore durata della malattia nei soggetti in terapia con la sola metformina. La terapia con exenatide rappresenta, quindi, una valida alternativa terapeutica nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 con obesità viscerale, dopo fallimento della terapia orale con metformina \pm sulfanilurea.

* Media \pm deviazione standard.

Sostituzione di insulina con exenatide in pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con insulina e farmaci antidiabetici orali

M.S. Grimaldi, A. Ciavarella

UO Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "S. Orsola-Malpighi"

INTRODUZIONE

La progressiva perdita di funzionalità e di massa beta-cellulare rende difficile il mantenimento del controllo della glicemia nel paziente diabetico. Quando il regime alimentare, l'attività fisica e i farmaci antidiabetici orali non riescono più a controllare adeguatamente la glicemia, il trattamento insulinico è considerato quello di elezione. Tuttavia il trattamento con insulina è spesso accompagnato da un aumento del peso e da ipoglicemia che contrastano con il miglioramento del controllo della glicemia.

L'exenatide è un incretino-mimetico da usare con metformina e/o sulfanilurea, ma non approvato come sostituto dell'insulina in pazienti insulino-dipendenti. L'exenatide stimola la secrezione di insulina endogena in maniera glucosio-dipendente, sopprime il glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico riduce l'assunzione di cibo. L'exenatide abbassa la glicemia post-prandiale e a digiuno ed è associata a una riduzione del peso corporeo.

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario di questo studio di 32 settimane è stato quello di indagare la sicurezza della sostituzione dell'insulina con exenatide in pazienti di tipo 2 sottoposti a trattamento con insulina in combinazione con antidiabetici orali.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

I pazienti eleggibili avevano tra 40 e 75 anni di età, diabete mellito tipo 2 diagnosticato da almeno 2 anni e per un arco di tempo che andava da 5 mesi a 10 anni erano stati sottoposti a trattamento insulinico: insulina NPH una o due volte al giorno, insulina gl'argine una volta al giorno, o un mix di insuline. Tutti i pazienti assumevano farmaci antidiabetici orali, consistenti in metformina associata ad una sulfanilurea. Altri criteri di inclusione erano: un valore dell'HbA_{1c} < 10%, BMI > 27 e < 40 kg/m² e storia di peso corporeo stabile.

RISULTATI

15 pazienti con diabete mellito tipo 2 insulino-trattato venivano trattati con exenatide. Si osservava che i pazienti che riuscivano a mantenere il controllo della glicemia (n = 10),

avevano in media minore durata della malattia, valori di C-peptide a digiuno più elevati, praticavano meno insulina, erano sottoposti ad un trattamento insulinico da minor tempo e avevano un BMI più elevato.

La modificazione media complessiva dell'HbA_{1c} era di $1,7\% \pm 0,3$. La maggior parte dei pazienti che manteneva il controllo della glicemia, completava anche lo studio di 32 settimane (10 su 15) e aveva una riduzione dell'HbA_{1c} rispetto al basale.

Cinque dei 15 pazienti che non mantenevano il controllo della glicemia (modificazione media dell'HbA_{1c} $1,7\% \pm 1,6$, $p = 0,001$), interrompevano la partecipazione allo studio prima della 32^a settimana, a causa del peggioramento del controllo della glicemia. I pazienti, non in grado di mantenere il controllo glicemico, registravano un aumento significativo della glicemia alla 2^a settimana ($+3,6 \pm 2,9$ mmol/l, $p = 0,005$), che aumentava fino alla 10^a settimana inclusa ($+5,5 \pm 3,5$ mmol/l, $p = 0,008$). Il C-peptide pre-trattamento (stima di massima probabilità 296, $p = 0,0024$) e il peso corporeo basale (stima di massima probabilità -0,07, $p = 0,088$) venivano identificati come migliori predittori di controllo glicemico adeguato.

La maggior parte dei pazienti (13 su 15) perdeva peso nel corso dello studio con una riduzione costante del peso corporeo medio ($-4,5 \pm 3,0$ kg). Le modificazioni medie del peso corporeo, osservate nei due gruppi exenatide (quelli che mantenevano vs. quelli che non mantenevano il controllo della glicemia) erano simili. I pazienti evidenziavano un migliore controllo della glicemia dopo la colazione ($p < 0,05$) alle settimane 2, 8, 16 e 32, con miglioramento meno consistente del controllo dopo i pasti serali.

Gli eventi avversi che potevano essere collegati al trattamento con exenatide erano prevalentemente di natura gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale, reflusso gastroesofageo) e la nausea era la più frequente (incidenza del 55%). L'incidenza di ipoglicemia era del 20%. Gran parte dell'ipoglicemia si verificava di giorno (5 su 7 pazienti). 4 sui 7 pazienti che riportavano ipoglicemia, assumevano anche una sulfanilurea. I tassi complessivi di ipoglicemia erano di 1,75 eventi/paziente-anno. I tassi erano lievemente maggiori nel gruppo che manteneva il controllo della glicemia (2,56 eventi/paziente-anno). Non si verificava nessun episodio d'ipoglicemia grave.

CONCLUSIONI

In questo studio la sostituzione dell'insulina con exenatide non ha provocato deterioramento del controllo della glicemia in circa il 66% dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il restante 34% dei pazienti aveva un deterioramento del controllo glicemico con un innalzamento dell'HbA_{1c}, osservato alla fine dello studio (dopo 32 settimane). In altri il peggioramento si realizzava da 4 a 8 settimane dopo l'interruzione dell'insulina. Nei pazienti che non sperimentavano deterioramento del controllo della glicemia, il potenziale effetto positivo era la perdita di peso. Sebbene l'HbA_{1c} non subisse incrementi nella maggior parte dei pazienti, rimaneva tuttavia superiore al valore target ($> 7,0\%$). Gli eventi avversi consistevano soprattutto in effetti collaterali gastrointestinali. L'ipoglicemia si verificava soprattutto quando l'exenatide era assunta con una sulfonilurea.

I risultati del controllo glicemico potevano essere migliori se avessimo aggiunto exenatide all'insulina e ridotto gradualmente le dosi di insulina. Inoltre a causa del numero ridotto di pazienti è anche problematico trarre conclusioni e rispondere in maniera adeguata a tutte le domande correlate a questo tipo di sostituzione terapeutica.

È importante notare che mentre vi era un controllo stabile della glicemia nella maggior parte dei pazienti, si osservava un suo deterioramento in alcuni di essi e molti rimanevano al di

sopra del target ($HbA_{1c} > 7\%$). L'exenatide esercita in parte il suo effetto ipoglicemizzante attraverso la stimolazione del rilascio di insulina, glucosio-dipendente, da parte delle cellule β del pancreas. Non è chiaro se la stimolazione dell'insulina glucosio-dipendente sia il meccanismo ipoglicemizzante dominante rispetto alla soppressione del glucagone o al rallentamento dello svuotamento gastrico. Poiché il diabete mellito tipo 2 è una patologia progressiva che comporta la graduale perdita della funzionalità delle β cellule nel tempo, è possibile che l'exenatide abbia una scarsa capacità di esercitare l'effetto ipoglicemizzante nei pazienti con patologia più avanzata e funzionalità minima delle β cellule. Inoltre i pazienti che hanno avuto minore esito positivo dal trattamento, avevano anche una maggiore durata della malattia, valori più bassi di C-peptide a digiuno, praticavano più insulina e lo facevano da più tempo.

Anche l'effetto sul peso è interessante. Trial clinici precedenti hanno dimostrato che il trattamento con exenatide produce riduzione del peso in ionoterapia e aggiunto a numerosi trattamenti orali. Si osservava la maggiore riduzione del peso nei pazienti trattati con exenatide che assumevano già metformina. In questo studio si osservava una precoce riduzione del peso nei pazienti che mantenevano il controllo della glicemia, dopo l'interruzione dell'insulina e ciò sta ad indicare che l'effetto sul peso può essere associato sia al trattamento con exenatide sia all'interruzione dell'insulina.

Per concludere, questo studio fornisce alcune informazioni relative agli esiti della sostituzione di un trattamento con insulina con l'exenatide nei pazienti con diabete mellito tipo 2. La maggior parte dei pazienti manteneva il controllo glicemico sebbene una buona parte di loro non lo ottimizzasse appieno. Alcuni pazienti avevano un deterioramento del controllo glicemico e ciò indicava che la sostituzione non è adatta a tutti i pazienti insulino-trattati. I risultati suggeriscono che i pazienti affetti dalla patologia da più tempo, che praticano dosaggi elevati di insulina e che hanno minori riserve di β cellule endogene hanno minori probabilità di esiti favorevoli con il trattamento con exenatide.

Liraglutide, analogo del GLP-1 umano, riduce la pressione arteriosa nel diabete tipo 2

E. Mannucci, S. Colagiuri¹, A. Frid², M. Zdravkovic³, T.D. Le Thi³, A. Vaag⁴,
A. Garber⁵, B. Zinman⁶

Servizio di Diabete, Unità di Geriatria, Azienda Universitaria Ospedaliera di Careggi, Firenze, Italia; ¹ University of Sydney, Australia; ² Öresund Diabetes Team AB, Lund, Sweden; ³ Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark; ⁴ Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark; ⁵ Baylor College of Medicine, Houston, USA; ⁶ University of Toronto

RAZIONALE E SCOPI

Il diabete tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare (CVD). L'aumento della pressione arteriosa è a sua volta un fattore di rischio per malattia cardiovascolare ed è molto comune tra i soggetti con diabete tipo 2.

MATERIALI E METODI

Questa analisi ha esaminato l'impatto del trattamento con liraglutide, analogo del GLP-1 umano in monosomministrazione giornaliera, sulla pressione arteriosa in soggetti con diabete tipo 2 nei 5 studi clinici di fase 3 del programma LEAD (*Liraglutide Effects and Actions in Diabetes*), quattro della durata di 26 settimane (LEAD 1, 2, 4, 5) ed uno della durata di 52 settimane (LEAD 3). Si tratta di studi randomizzati, in doppio cieco, e placebo-controllati.

RISULTATI

Liraglutide ha ridotto la pressione arteriosa sistolica in tutti gli studi con una differenza statisticamente significativa in quattro dei cinque studi (da -2,7 a -4,5 mmHg vs. comparatori attivi) (Tab. I). Le riduzioni di pressione sistolica sono comparse dopo 2 settimane di trattamento e tali riduzioni non erano correlate ai cambiamenti di peso corporeo. Non sono state osservate riduzioni statisticamente significative della pressione diastolica. La percentuale di soggetti che ha raggiunto il target di pressione al di sotto dei 130/80 mmHg nel LEAD 5 è stata del 24,3%, del 18,4% e del 21,6% per liraglutide (1,8 mg), per il gruppo trattato con placebo e per quello trattato con glargine (NS) rispettivamente. Le percentuali raggiunte negli studi LEAD 1 e 2 sono state simili per tutti i trattamenti (~25%). Con liraglutide si è registrato un trend verso l'aumento del battito cardiaco, tra 0,9 e 4,5 bpm sia rispetto alla terapia background che ai comparatori, e questa tendenza ha raggiunto la significatività statistica negli studi LEAD 1, 4 e 5.

Tab. I.

Trial ID	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
(n. di soggetti)	(1041)	(1091)	(746)	(533)	(581)
Trattamento	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,8 mg
Comparatore (C)	Rosiglitazone 4 mg	Glimepiride 4 mg	Glimepiride 4 mg	-	Glargine
Terapia background	Glimepiride 4 mg	Metformina 2 g	-	Metformina + rosiglitazone	Glimepiride 4 mg + metformina 2 g
Baseline					
HbA _{1c} , % (SD)	8,4 (1,0)	8,4 (1,0)	8,3 (1,1)	8,3 (1,1)	8,2 (0,9)
BMI, kg/m ² (SD)	29,8 (5,0)	31,0 (4,7)	33,1 (5,8)	33,9 (5,2)	30,5 (5,3)
BP, mmHg	132/81	131/80	129/79	128/76	135/81
Pressione arteriosa sistolica (mm/Hg)					
Liraglutide 1,8 vs. background	-0,5 [-3,8; 2,8]	-0,5 [-3,7; 2,7]	-	-4,5 [-7,2; -1,9]*	-2,5 [-5,4; 0,3]
Liraglutide 1,8 vs. C	-1,9 [-4,7; 0,9]	-2,7 [-5,4; -0,0]*	-3,0 [-5,2; -0,7]*	-	-4,5 [-6,8; -2,2]*
Peso corporeo (kg)					
Liraglutide 1,8 vs. background	0,1 [-0,9; 0,6]	1,3 [-2,2; -0,4]*	-	-2,6 [-3,4; -1,8]*	1,4 [-2,1; -0,7]*
Liraglutide 1,8 vs. C	2,3 [-3,0; -1,7]*	3,7 [-4,5; -3,0]*	-3,6 [-4,3; -2,9]*	-	-3,4 [-4,0; -2,9]*

* p < 0,05.

CONCLUSIONI

Con liraglutide si ottiene una riduzione media della pressione arteriosa sistolica tra 2,7 e 4,5 mmHg in soggetti con diabete tipo 2. Il trattamento con liraglutide potrebbe quindi portare, attraverso la riduzione della pressione arteriosa sistolica, ad un miglioramento del profilo del rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2.

XVII
CONGRESSO
NAZIONALE
XXXXXXXXX 2009

COMUNICAZIONI

*Nuove tecnologie
diagnostico terapeutiche*

AMD

Correlazione tra variazioni continue della glicemia e la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in soggetti con diabete di tipo 2

F. Zaccardi, D. Pitocco, F. Infusino, G.A. Lanza, F. Crea, G. Ghirlanda

Roma (**COMPLETARE**)

INTRODUZIONE

La variabilità della frequenza cardiaca, un marcatore della disfunzione autonoma, è noto essere alterata nei pazienti diabetici di tipo 2 e il miglioramento della glicemia comporta un miglioramento di tale disfunzione. Dati recenti derivanti dal monitoraggio continuo della glicemia in modelli animali di diabete mellito suggeriscono che l'HRV possa essere influenzato drasticamente dalle fluttuazioni della glicemia. Se ciò sia potenzialmente rilevante nell'uomo non è noto.

PAZIENTI E METODI

In dodici pazienti diabetici di tipo 2 (età 65 ± 4 , 2 donne) sono stati valutati contemporaneamente l'ECG-Holter e l'Holter glicemico. Sono stati definiti i valori più alti e più bassi per ogni intervallo di 3h, ed è stato analizzato l'HRV (variabili nel dominio del tempo e della frequenza) nell'intervallo ± 5 minuti rispetto al valore.

RISULTATI

Complessivamente, 303 valori glicemici sono stati analizzati. I valori più alti e più bassi dell'Holter-ECG di 48 ore sono stati: $109,6 \pm 35$ e $158,2 \pm 46$ mg/dl ($p < 0,001$). L'analisi multivariata ha evidenziato diverse correlazioni tra i livelli di glucosio e le variabili nei due domini. Riguardo il dominio del tempo, è stato possibile evidenziare una diretta correlazione tra i valori glicemici e l'LF, un parametro che riflette sia l'attività simpatica che vagale (r coefficient 0,12; $p < 0,03$). Inoltre l'HF, espressione solo dell'attività vagale, correlava con i valori glicemici (r coefficient 0,14; $p < 0,01$), mentre non era presente correlazione con LF/HF ratio (r coefficient -0,09; $p = 0,10$). Tra le variabili nel dominio del tempo, correlavano con la glicemia la media degli intervalli RR (r coefficient -0,15; $p < 0,008$), pNN50 (r coefficient 0,23; $p < 0,001$) e r-MSSD (r coefficient 0,17; $p = 0,003$). Queste ultime variabili erano correlate con l'HF, marcatore dell'attività vagale.

CONCLUSIONI

I nostri risultati suggeriscono che nei pazienti di tipo 2 fluttuazioni della glicemia sono associate a parallele modificazioni dei parametri HRV. In particolare, riduzioni della glicemia, anche a valori normali, sono associate ad uno sbilanciamento del tono simpato-vagale, con prevalenza adrenergica. Le implicazioni cliniche di tali osservazioni dovranno essere valutate in studi futuri.

Il mantenimento dell'euglicemia durante un esercizio fisico nel paziente insulino-dipendente: un nuovo sistema via sms per la stima individuale del fabbisogno di carboidrati

M. Geat, M.P. Francescato, S. Carrato*, A. Accardo*, L. Cattin**, C. Noacco***

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Udine; * Dipartimento di Elettronica, Elettrotecnica e Informatica, ** Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecnologiche, Università di Trieste; *** Unità di Diabetologia, Ospedale di Udine*

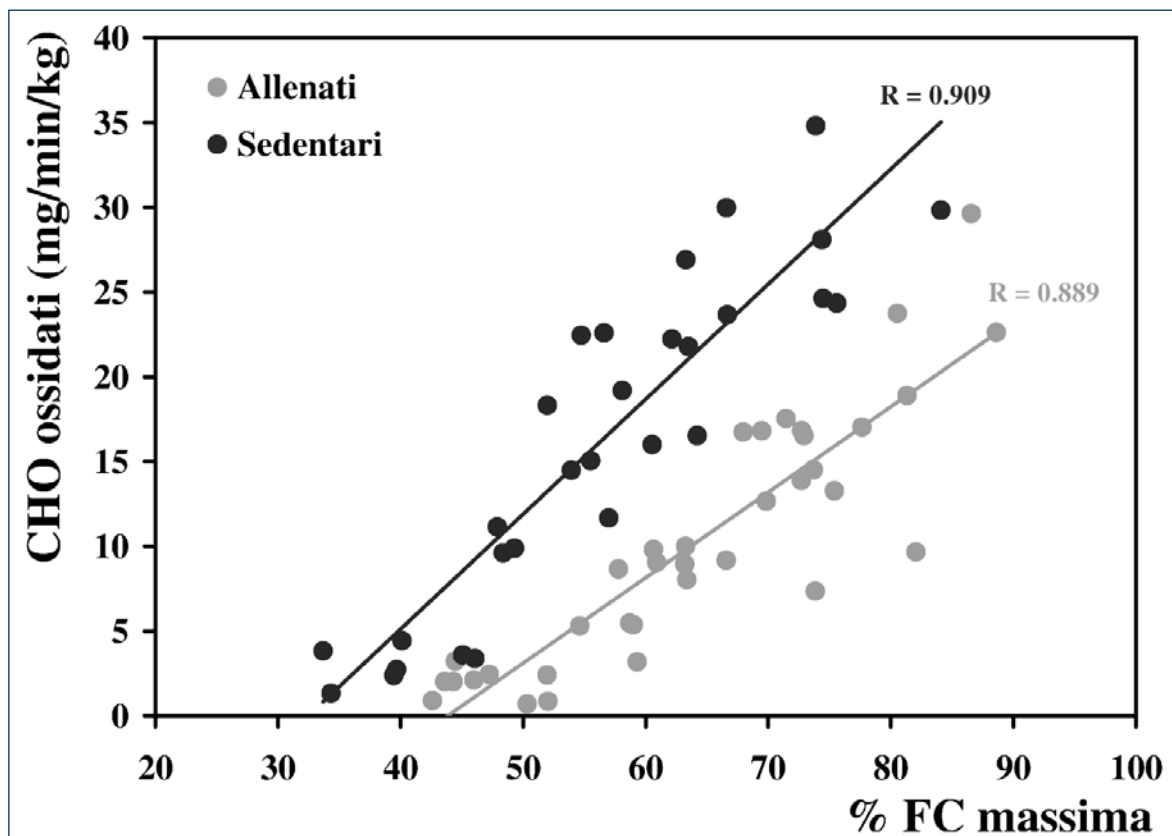
INTRODUZIONE

Le difficoltà incontrate dai pazienti diabetici tipo 1 per mantenere il controllo glicemico durante e dopo un esercizio fisico (fino ad oltre 24 ore) sono oggetto di studio da molto tempo. Già negli anni '80 si era osservato che, per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante l'esercizio fisico, la quantità di carboidrati necessari era elevata se questo era praticato a breve distanza dall'iniezione d'insulina pronta, mentre tale quantità era piccola (o nulla) se lo stesso esercizio era svolto a molte ore di distanza dalla somministrazione dell'insulina. Queste osservazioni portarono a ritenere che l'elevata insulinemia provocasse una aumentata ossidazione di glucosio da parte dei muscoli, che rendeva necessarie le alte dosi di carboidrati, e che la bassa insulinemia fosse all'opposto associata ad un ridotto utilizzo di glucosio, con conseguenti ridotte richieste di glicidi. Si cominciò allora a consigliare una sospensione della dose d'insulina pronta, ottenendo una ridotta o nulla richiesta di carboidrati per lo svolgimento dell'esercizio fisico, che sembrò una conferma di quanto ipotizzato. Inoltre, dopo un esercizio fisico erano state notate ipoglicemie notturne, interpretate come effetto della resintesi del glicogeno.

Allo scopo di orientare il diabetologo sulla terapia da predisporre nelle varie circostanze, numerosi lavori sull'attività fisica del diabetico tipo 1 riportano i consumi calorici dei vari esercizi in base all'intensità e durata degli stessi. Tuttavia, i consumi calorici rappresentano la somma dell'energia proveniente dall'ossidazione sia dei grassi sia del glucosio (trascurando lo scarso apporto proteico). A parità di quantità di energia, però, vengono ossidati prevalentemente i grassi se il lavoro muscolare è di bassa intensità; se l'intensità è più elevata viene ossidato quasi esclusivamente glucosio. Durante una attività fisica di tipo aerobico, quindi, all'aumentare dell'intensità dell'esercizio aumentano in proporzione sia la frequenza cardiaca sia il consumo di ossigeno, ma anche l'ossidazione di glucosio.

Una sperimentazione effettuata nel nostro laboratorio su un gruppo di pazienti (e controlli sani) ha permesso di trovare un metodo semplice e pratico che consente di stimare la quantità

Fig. 1. Relazione tra percentuale della frequenza cardiaca massima e velocità di ossidazione del glucosio (normalizzato in funzione del peso corporeo). I soggetti sedentari, a parità di frequenza cardiaca, ossidano una maggiore quantità di glucosio.

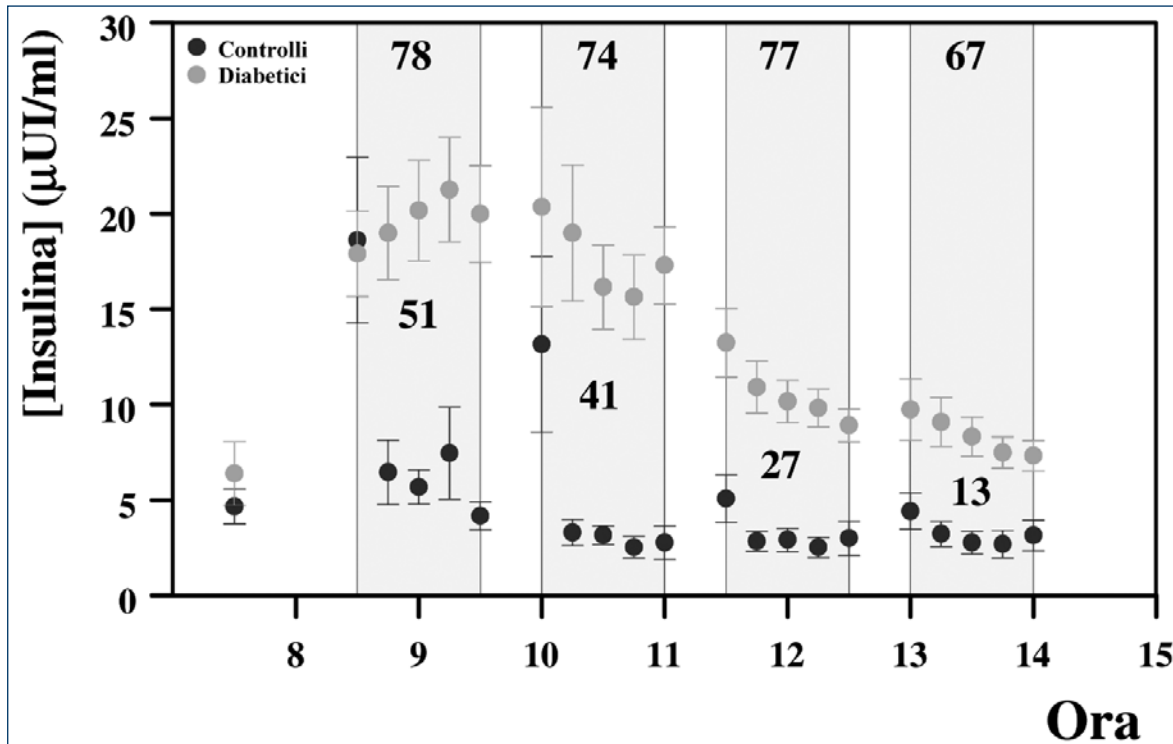


di glucosio ossidato durante esercizio ¹. I risultati hanno infatti messo in luce una precisa relazione (Fig. 1) tra la percentuale della frequenza cardiaca massima (che tiene conto della diversa età dei soggetti) e la quantità di glucosio ossidato, determinato utilizzando tecniche di termochimica respiratoria. Tale relazione risente anche del grado di allenamento della persona, essendo il consumo di glucosio più elevato nei soggetti che conducono vita sedentaria rispetto a quelli allenati. Sono quindi state proposte due equazioni (ottenute statisticamente) che consentono di stimare, per tutte le frequenze cardiache, i corrispondenti consumi di glucosio.

L'effettiva influenza dell'insulinemia nel determinare la quantità di glucosio ossidato e la quantità di glicidi necessari per mantenere l'euglicemia è stata da noi studiata su un gruppo di pazienti diabetici di tipo 1 (e relativi controlli), trattati con una dose standard di insulina ². Essi hanno svolto quattro esercizi uguali, ma con un diverso livello di insulinizzazione. I risultati hanno dimostrato che (Fig. 2):

- 1) il glucosio ossidato dai muscoli non dipende dall'insulinemia;
- 2) l'insulinemia dei soggetti di controllo si riduce immediatamente dopo l'inizio dell'esercizio, mentre nei pazienti segue l'andamento del tipo di insulina utilizzata e quindi dipende dal tempo trascorso dall'iniezione dell'ormone;
- 3) l'insulinemia influisce sulla quantità di glucosio che il paziente deve assumere al fine di mantenere l'euglicemia durante l'esercizio;

Fig. 2. Insulinemia nei pazienti diabetici tipo 1 e nei soggetti di controllo in funzione dell'ora dell'esercizio. La quantità totale di glucosio ossidato durante i diversi esercizi è riportata nei numeri in alto; i numeri al centro delle colonne corrispondono alle quantità di carboidrati somministrate ai pazienti per mantenere l'euglicemia.



4) la quantità di glucosio necessaria per mantenere l'euglicemia è una percentuale calante del glucosio ossidato, strettamente correlata all'insulinemia.

La sperimentazione ha anche dimostrato che l'intensità dello sforzo influenza la quantità di glucosio ossidato, ma lascia inalterata la percentuale di glucosio da somministrare.

In un paziente insulino-dipendente, l'insulinemia è prevedibile in base alla dose, al tipo di insulina utilizzata ed al tempo trascorso dall'iniezione. La dose di carboidrati necessaria per mantenere l'euglicemia dovrebbe quindi poter essere stimata, una volta conosciuti l'insulinemia e l'ossidazione di glucosio.

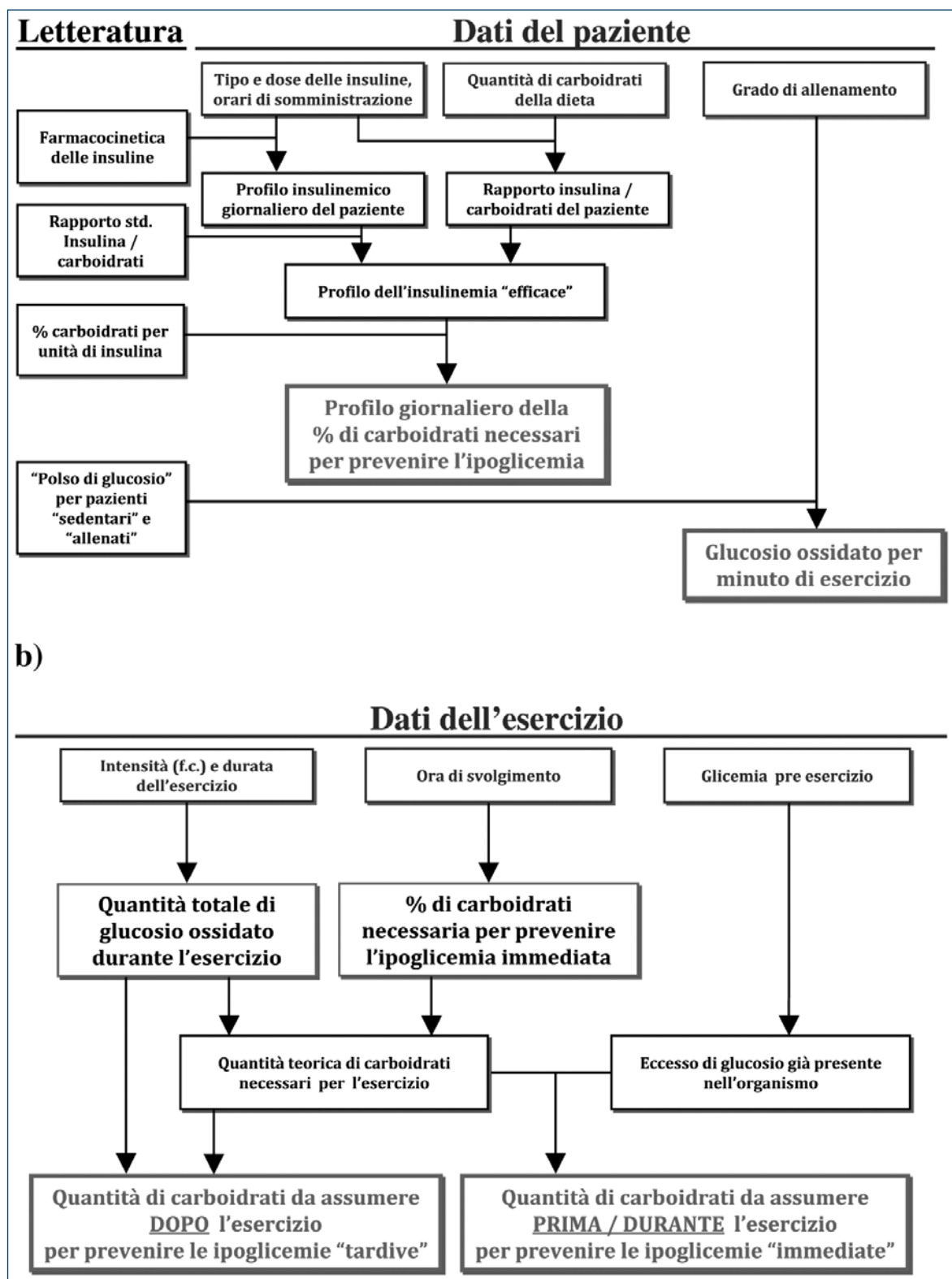
L'ALGORITMO "ECRES"

La filosofia principale che ha guidato le scelte del nostro gruppo di studio è stata quella di consentire al paziente diabetico di tipo 1 di effettuare esercizio fisico in qualsiasi momento della giornata, di qualsiasi intensità e durata, ma senza dover modificare la propria terapia abituale. L'algoritmo ECRES (*Exercise Carbohydrate Requirement Estimation System*) prevede due fasi distinte.

La prima procedura rappresenta una fase di set-up del sistema per il singolo paziente, che è necessario rieseguire solamente quando intervengono delle variazioni della terapia e/o della dieta del paziente stesso. Essa elabora una serie di informazioni relativamente "costanti" del paziente, come dieta, terapia e livello di allenamento (Fig. 3a):

1) per ciascuna insulina utilizzata dal paziente, le rispettive curve farmacocinetiche³⁻⁵ ven-

Fig. 3. Insulinemia nei pazienti diabetici tipo 1 e nei soggetti di controllo in funzione dell'ora dell'esercizio. La quantità totale di glucosio ossidato durante i diversi esercizi è riportata nei numeri in alto; i numeri al centro delle colonne corrispondono alle quantità di carboidrati somministrate ai pazienti per mantenere l'euglicemia.



gono scalate in proporzione alla dose specifica del paziente, allineate sull'ora di iniezione e sommate, ottenendo la curva insulinemica teorica dell'intera giornata;

- 2) utilizzando il rapporto carboidrati/insulina dei principali periodi della giornata (mattina, pomeriggio, dopo cena) la curva insulinemica viene tramutata in ciò che abbiamo definito "curva insulinemica efficace", che a sua volta viene convertita in percentuale di carboidrati da assumere per l'esercizio sulla base della relazione con l'insulinemia ².

La seconda procedura va eseguita ogni volta che il paziente desidera effettuare dell'esercizio in quanto elabora informazioni strettamente dipendenti dal momento (Fig. 3b):

- 1) innanzitutto viene stimata la quantità totale di glucosio che sarà ossidato durante l'esercizio, in base al livello di allenamento del paziente, alla frequenza cardiaca media e alla durata prevista;
- 2) viene quindi calcolata la quantità teorica di carboidrati che il paziente deve assumere, applicando alla quantità totale di glucosio ossidato la percentuale appropriata, definita in base all'ora del giorno, ovvero della distanza di tempo dall'ultima iniezione di insulina rapida;
- 3) viene infine determinata la quantità effettiva di carboidrati che il paziente deve assumere, prendendo in considerazione l'eccesso di glucosio eventualmente presente nell'organismo, stimato a partire dalla glicemia del paziente e dal volume del suo liquido extracellulare.

Un prima verifica di attendibilità dell'algoritmo è stata eseguita in laboratorio. Ventisette pazienti, continuando a seguire la loro terapia abituale, hanno effettuato, in giorni diversi, tre prove ad intensità costante, iniziando a diverse distanze di tempo dall'iniezione dell'insulina. Ai pazienti è stata somministrata la quantità di carboidrati stimata dall'algoritmo ECRES, mentre la glicemia al termine delle prove è stata utilizzata come indice di adeguatezza delle stime. Indipendentemente dall'orario di svolgimento, nel 70% dei casi (57 casi su 81), la quantità di carboidrati somministrata ha consentito ai pazienti di concludere l'esercizio con una glicemia ottimale (compresa tra 70 mg/dl e 180 mg/dl).

PROTOCOLLO SPERIMENTALE

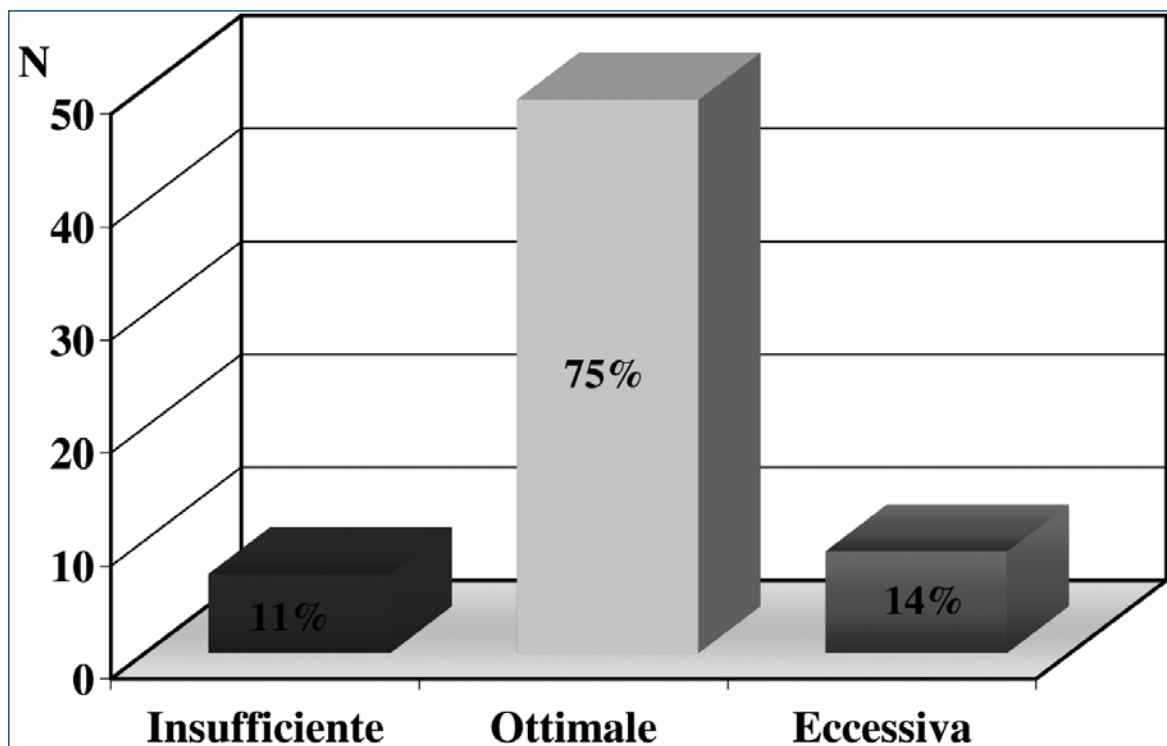
L'algoritmo è stato implementato anche su Web seguendo la stessa logica sopra descritta. In occasione dell'attività fisica, il paziente invia tramite sms le poche informazioni necessarie (ora dell'attività, intensità, durata e glicemia) per stimare il fabbisogno di carboidrati. In pochi secondi il software, effettuati i conteggi, invia al paziente un sms di risposta con l'indicazione della quantità di carboidrati ritenuta idonea a far completare l'attività fisica prevista con una glicemia ottimale e la stima della quantità di carboidrati necessari per prevenire le ipoglicemie tardive.

Con la collaborazione di diversi centri diabetologici della Regione Friuli Venezia Giulia, sono stati reclutati 89 pazienti per testare, su un numero maggiore di soggetti, l'applicabilità dell'algoritmo e la praticità dell'accesso tramite sms. A ciascuno è stato chiesto di svolgere, all'ora desiderata, attività fisica di intensità e durata preferite, utilizzando l'interfaccia sms per utilizzare il software. Durante l'attività fisica i pazienti dovevano indossare la fascia di un cardiofrequenzimetro (Polar, Finlandia) e dovevano compilare un modulo cartaceo riportando almeno la glicemia al termine, la frequenza cardiaca media e la durata effettive con eventuali note.

RISULTATI

Finora sono stati riconsegnati 65 moduli di rilevamento, compilati da venti pazienti (9 M, 11 F) di età media $47,1 \pm 15,5$ anni, tutti normopeso (69 ± 12 kg), diagnosticati da 21 ± 13

Fig. 4. Numero di prove terminate con una glicemia ottimale (compresa tra 70 mg/dl e 180 mg/dl) o per la stima dell'algoritmo ECRES è risultata insufficiente o eccessiva. I numeri sulle colonne sono le percentuali rispetto al numero totale di prove analizzate.



anni (HbA_{1c} $7,6 \pm 0,9\%$). Le attività svolte hanno avuto una durata media di 52 ± 17 min (range 20-90 min) ed un'intensità media di 112 ± 26 bpm; la quantità di carboidrati stimata da ECRES per queste prove è stata in media di $18,6 \pm 19,3$ g (range 0-73 g).

La glicemia media, determinata su sangue capillare tramite strisce reattive di uso comune tra i pazienti (Breeze®2 meter, Bayer Healthcare LLC, USA), è stata di 152 ± 51 mg/dL all'inizio delle attività, riducendosi significativamente a 117 ± 38 mg/dL al termine delle stesse (t-test per dati appaiati, $p < 0,001$).

Nel 75% dei casi, l'attività si è conclusa con una glicemia ottimale (Fig. 4); nel 14% la stima è risultata eccessiva (i pazienti hanno assunto meno glicidi), mentre nell'11% dei casi i pazienti hanno dovuto consumare dosi aggiuntive di carboidrati (rischio di ipoglicemia).

CONCLUSIONI

Fino ad oggi l'attività fisica è stata prescritta basandosi su previsioni approssimative dell'insulinemia e sul consumo calorico dell'esercizio. Nonostante il ridotto numero di attività finora esaminate, si può concludere che l'algoritmo ECRES ha permesso di stimare con buona approssimazione la quantità di carboidrati necessari ai pazienti insulino-dipendenti per evitare squilibri glicemici in corso di attività fisica di breve/media durata. Inoltre, l'implementazione su web con accesso via sms per i pazienti, ha reso il sistema usufruibile in ogni occasione con grande facilità. Mancano tuttavia ancora risposte precise relative alla resintesi del glicogeno, all'aumentata sensibilità insulinica dopo un lavoro muscolare ed alla effettiva ossidazione di glucosio per attività motorie prolungate.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'ing. E. Antoniutti di Muro per l'implementazione del sistema, il prof. P.E. di Prampero per i suoi suggerimenti, i colleghi B. Brunato, R. Candido, P. Da Col, R. Da Ros, G. Felace, M. Fonda, P. Li Volsi, E. Manca, L. Tonutti, C. Tortul, N. Trojan, M. Velussi e G. Zanette per la collaborazione all'individuazione dei volontari e tutti i pazienti che, con entusiasmo, hanno partecipato alla sperimentazione.

Bibliografia

- ¹ Francescato MP, Cattin L, Geat M, Tosoratti E, Lazzer S, Noacco C, et al. *Glucose Pulse: a simple method to estimate the amount of glucose oxidized during exercise in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 2005;8:2028-30.
- ² Francescato MP, Geat M, Fusi S, Stupar G, Noacco C, Cattin L. *Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate exercise in type 1 diabetic patients*. Metabolism 2004;53:1126-30.
- ³ Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. *Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo*. Diabetes Care 2000;23:644-9.
- ⁴ Heise T, Weyer C, Heinemann I. *Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin*. Diabetes Care 1998;21:800-3.
- ⁵ Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry RR. *Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects*. Diabetes Care 1999;22:1501-6.

L'impiego del microinfusore nel diabete mellito di tipo 1 (218 soggetti) nelle diverse fasce di età

V. Provenzano, M. Fleres, A. Scorsone, V. Aiello, I. Madonia, A. Cutrona,
L. Strazzera

UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico Partinico, ASL 6 Palermo

L'infusione insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore può essere considerata il gold standard delle terapia nel diabete mellito di tipo 1 (DM1). La selezione e la formazione del paziente sono il punto critico per il successo consentendo lo svolgimento di un programma di educazione continua da parte del team di cura specializzato e dedicato. Nella pratica comune il diabetologo identifica il paziente come elegibile all'uso del microinfusore quando, dopo un periodo di rieducazione e motivazione e una terapia multiniettiva intensiva, non si raggiunge un buon controllo metabolico. In realtà l'impiego del microinfusore, che andrebbe già utilizzato in presenza di "fenomeno alba", insensibilità all'ipoglicemia, in corso di gravidanza, in condizione di gastroparesi diabetorum, in presenza di "Sunset-Dusk phenomenon", va rivisto secondo alcune linee guida che puntano non solo sul compenso glicemico ma anche sul costo sociale, psicologico e in generale della qualità di vita del soggetto diabetico ¹.

Nei soggetti con DM1 di età ≥ 12 anni l'impiego del microinfusore va considerato in presenza di un compenso glicemico non adeguato, nonostante la terapia multiniettiva, o di un controllo glicemico raggiunto al prezzo di numerosi e invalidanti episodi di ipoglicemia anche severa. Nei ragazzi al di sotto dei 12 anni quando la terapia multiniettiva non è praticamente realizzabile o appropriata. L'importanza di quanto sopra risiede nel considerare ogni soggetto diabetico che non ha raggiunto un controllo glicemico adeguato come candidato all'impiego del microinfusore, ma soprattutto nel considerare non più necessario il fallimento della terapia multiniettiva come raccomandazione al suo impiego nei bambini di età < 12 anni. I dati presenti in letteratura ben racchiusi in una metanalisi del 2008 ² in varie fasce di età e tipologie di diabete e in un lavoro sempre del 2008 in età < 12 anni ³ evidenziano come negli adulti con DM1 in confronto alla terapia multiniettiva (MDI) quella con microinfusore consente una riduzione, significativa, di HbA_{1c} dello 0,4%, e comporta un tasso globale di ipoglicemia similare per i due tipi di trattamento (1,7 vs. 1,9) con un fabbisogno insulinico giornaliero minore a favore del microinfusore. Negli adolescenti con DM1 l'emoglobina glicata e il fabbisogno insulinico erano significativamente più bassi nel gruppo con microinfusore mentre non era possibile per insufficiente quantità di dati rilevare l'incidenza di ipoglicemia. Nei soggetti con DM2 la terapia con microinfusore non mostra alcun vantaggio rispetto alla MDI. Nello studio PedPump i bambini in età prescolare in terapia con microinfusore mostravano una HbA_{1c} significativamente minore rispetto al gruppo

Tab. I.

Gruppo	HbA1c		BMI	
A	8,49 ± 1,08	7,71 ± 1,08	16,4 ± 1,41	16,6 ± 1,64
B	8,52 ± 1,49	7,52 ± 0,98	16,9 ± 3,3	17,2 ± 2,6
C	9,58 ± 1,93	8,15 ± 1,14	19,4 ± 2,5	20,5 ± 2,7
D	8,68 ± 1,47	7,97 ± 1,29	16,9 ± 3,3	17,1 ± 2,6
Esordio	8,91 ± 1,82	7,07 ± 0,96	17,2 ± 3,54	18,6 ± 3,04

pre-adolescenziale e adolescenziale. L'HbA_{1c} era inoltre negativamente correlata con il numero di boli giornalieri in maniera significativa ma non lo era con la dose totale giornaliera di insulina. Nei bambini in cui l'insulina basale era < 50% della dose insulinica giornaliera la riduzione di HbA_{1c} era maggiore. La letteratura scientifica evidenzia quindi come l'età di impianto, ma soprattutto la sua precocità siano rilevanti al fine dell'ottenimento di un buon compenso glicemico in termini di riduzione dell'HbA_{1c}, ma anche della funzione beta cellulare residua (C-peptide plasmatico stimolato) come già dimostrato anche dal nostro gruppo nel 2006. Abbiamo voluto studiare, in un arco di tempo di 5 anni di esperienza di impianti di microinfusore nel DM1, 218 soggetti in diverse fasce di età (Gruppo A < 5, B 5-12, C 12-18 D 18 anni) e all'esordio (età media 11,22 ± 5,8, range 3-23). Dei 218 soggetti esaminati 18 presentavano concomitante celiachia e 8 una condizione associata di tiroidite cronica autoimmune. L'età media era di 25 ± 14,9, la durata media di diabete 11 ± 10, l'età di esordio 13,6 ± 10,1, l'età di impianto 22,5 ± 14,8. Tutti i soggetti sono stati seguiti dal nostro Team multidisciplinare dedicato in un periodo che va dal 2003 al 2008. I parametri studiati sono stati l'HbA_{1c} (media annuale), l'età di esordio e al momento dell'impianto, la

Fig. 1.

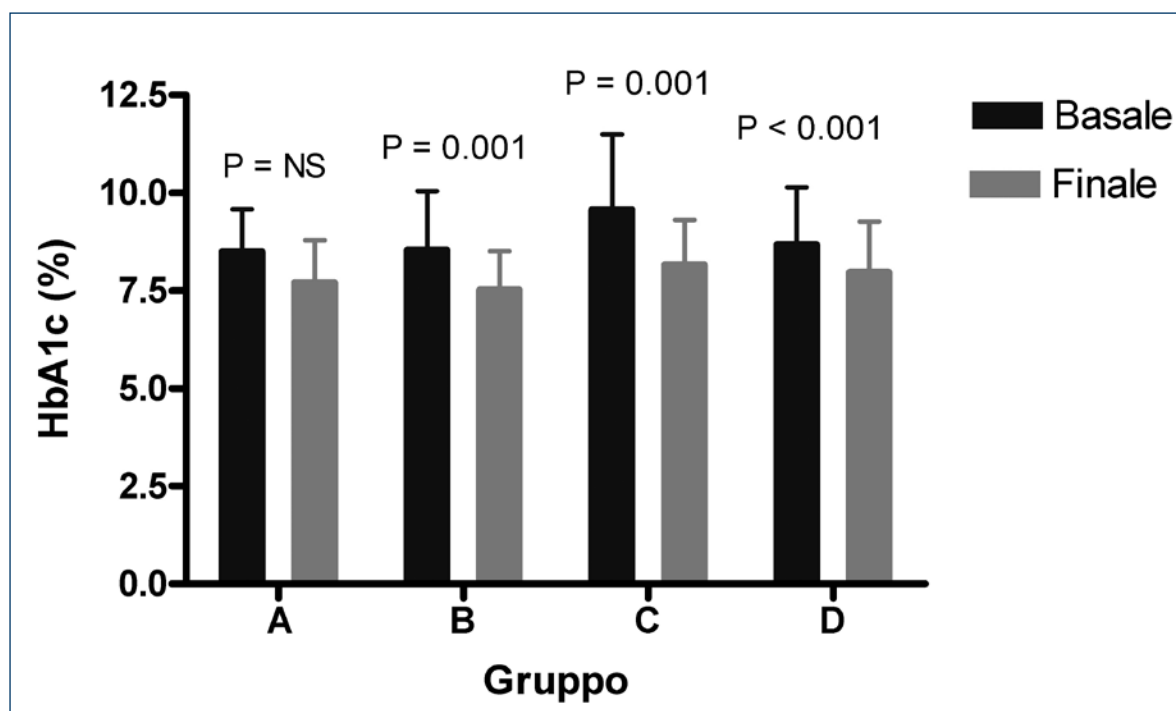
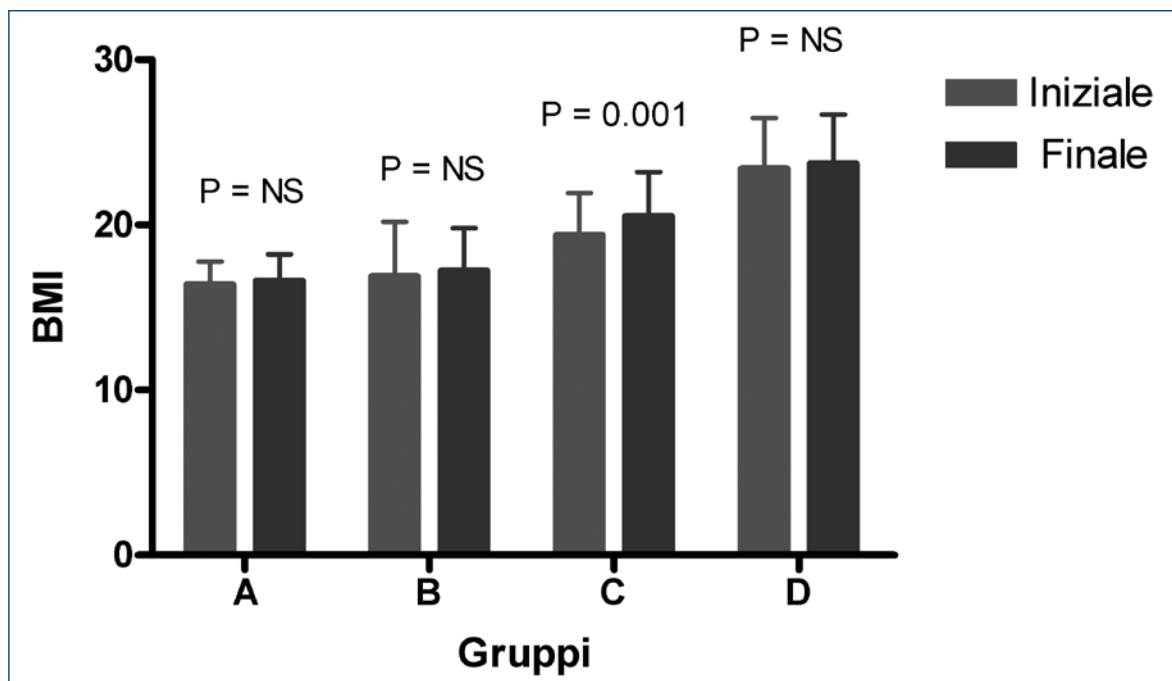
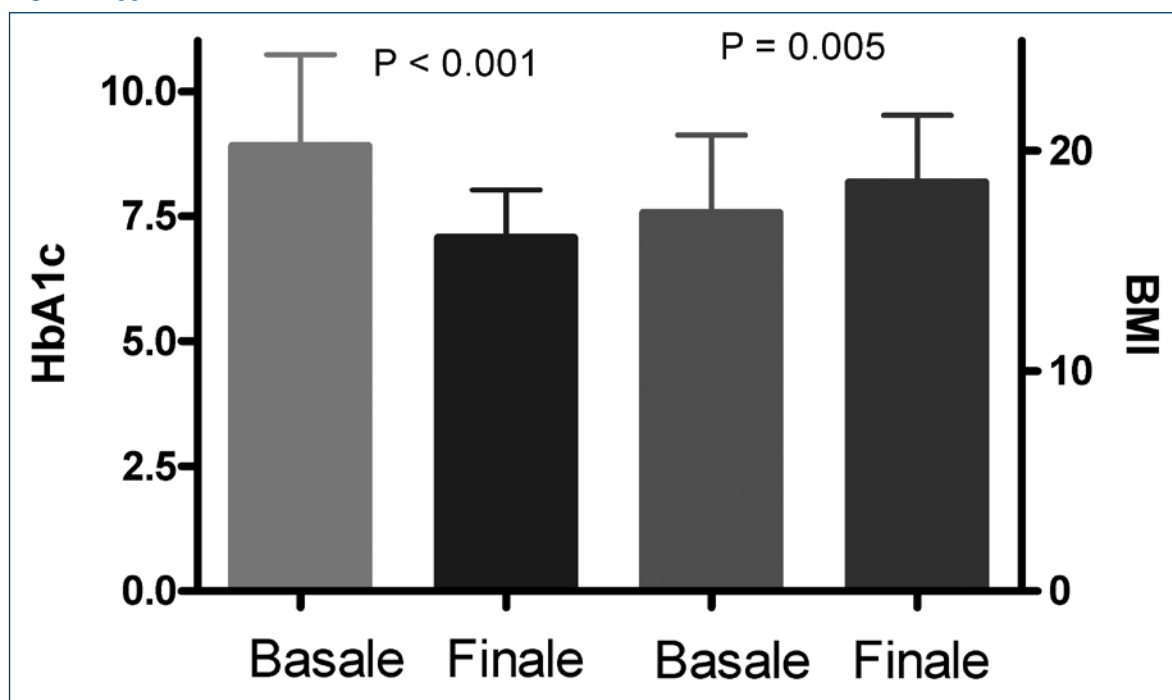


Fig. 2.



durata del DM1 e il BMI. L'analisi statistica condotta mediante regressione lineare multipla (*stepwise regression*) non ha evidenziato un ruolo significativo dell'età di esordio, di impianto e della durata del DM. La riduzione della HbA_{1c} rispetto all'inizio dello studio è risultata significativa nel campione generale a 5 anni ($8,81 \pm 1,58$ vs. $7,9 \pm 1,21$ $p < 0,0001$) ma non quella del BMI ($21,1 \pm 4,14$ vs. $21,5 \pm 4,02$ pNS). In Tabella I e sono riassunte le variabili

Fig. 3. Soggetti all'esordio del DM1.



studiate prime e dopo il periodo di follow-up. La riduzione di HbA_{1c} è risultata significativa in tutte le fasce di età eccezion fatta per il gruppo A (> 5 anni) come evidenziato in Figura 1, mentre il BMI è risultato significativamente maggiore nei gruppi di età > 12 anni (Fig. 2). Nel gruppo all'esordio sia l'HbA_{1c} che il BMI sono risultati significativamente variati rispetto al valore basale (Fig. 3). I nostri dati evidenziano come le variabili relative al tempo di impianto, all'età, alla diagnosi del DM1 e alla durata dello stesso non siano in grado di prevedere il raggiungimento del compenso glicemico nell'individuo in terapia con microinfusore. L'ottenimento della riduzione della HbA_{1c} e il mantenimento della stessa in tutte le fasce di età dei soggetti con DM 1 da noi studiati è legato pregiudizialmente all'esperienza di un team multidisciplinare (dietista, medico, psicologo, infermieri e volontari) che in maniera coordinata, contemporanea e continua (incontri mensili, trimestrali programmati da parte del team con i pazienti e i loro familiari, campi-scuola ed altre iniziative di educazione terapeutica) dedica la propria opera al follow-up dei soggetti con DM1.

Bibliografia

- ¹ NICE Guidelines 2008.
- ² Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Diabetologia 2008;51:941-51.
- ³ Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, et al.; PedPump Study Group. *Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries*. Diabetologia 2008;51:1594-601.

Il monitoraggio continuo della glicemia durante l'allattamento in donne con pregresso diabete gestazionale

A. Colatrella, M. Framarino dei Malatesta*, A. Napoli

Dipartimento di Scienze Cliniche, Ospedale "S. Andrea", 2^a Facoltà di Medicina e * Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, 1^a Facoltà di Medicina; Sapienza Università di Roma

L'allattamento al seno è promosso da numerosi organismi della salute come alimentazione ideale del bambino per il primo anno dopo il parto (in modo esclusivo nei primi sei mesi) per i suoi molteplici effetti a breve e lungo termine sia per la madre (in termini di riduzione del rischio di tumore della mammella e dell'ovaio) che per il figlio (riduzione delle infezioni, dell'obesità, delle malattie autoimmuni) ^{1 2}.

Tuttavia, alcune evidenze indicherebbero che l'assunzione precoce del latte di madre diabetica potrebbe peggiorare lo sviluppo psicomotorio del figlio, favorendone anche l'obesità ^{3 4}.

Altri dati mostrano una correlazione positiva fra la durata dell'allattamento e la tolleranza glicidica nei figli di madre diabetica ⁵. Queste anomalie potrebbero essere dovute all'influenza del cattivo controllo metabolico delle donne diabetiche sulla composizione del proprio latte.

Inoltre, in uno studio ormai datato, Kjos et al. ⁶, hanno mostrato nel follow-up breve (a circa sei settimane), una significativa riduzione della prevalenza di diabete e in generale un miglioramento dell'omeostasi glucidica in donne con pregresso GDM che allattavano al seno rispetto a quelle che non allattavano. Tuttavia non è così chiaro se il rischio a lungo termine di diabete tipo 2 sia effettivamente ridotto ⁷. Recentemente profili della glicemia, registrati limitatamente alla durata della poppata, non hanno mostrato variazioni significative della glicemia in 9 donne senza storia di diabete gestazionale, studiate a 6 settimane-6 mesi dal parto ⁸.

Nuove tecnologie per il monitoraggio continuo della glicemia sono state sviluppate negli ultimi anni. Il sistema 'CGMS' Gold MiniMed-Medtronic® (*Continuous Glucose Monitoring System*), minimamente invasivo, esprime con buona accuratezza e precisione valori di glucosio interstiziale del tessuto sottocutaneo addominale, nel range di 40-400 mg/dL ⁹. I valori di glucosio ottenuti con il CGMS correlano bene con le glicemie plasmatiche ottenute in laboratorio e con le glicemie capillari, in periodi di eu-, ipo- e iperglicemia ¹⁰. L'uso del CGMS è stato validato nei soggetti diabetici di tipo 1, adulti e recentemente anche bambini, dove le oscillazioni possono essere molto ampie ^{11 12}. E così anche durante la gravidanza di donne diabetiche ¹³.

L'ipotesi di questo studio è di valutare il monitoraggio continuo della glicemia durante l'allattamento esclusivo di donne normotolleranti ma con storia recente di diabete gestazionale.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati due gruppi di persone:

- 1) donne con recente diabete gestazionale (GDM) e normale tolleranza glucidica al momento del follow-up (*pGDM-N*);
- 2) donne senza recente GDM e normale tolleranza glucidica al momento del follow-up (*N-N*). In entrambi i gruppi sono state incluse solo donne in allattamento esclusivo al seno, definito da almeno sei poppate al giorno e/o non più di una supplementazione di latte artificiale, fino al momento del follow-up.

La valutazione al follow-up è stata fatta ad almeno sei settimane dal parto. Sono state escluse le donne che allattavano più di un bambino e/o in trattamento con qualsiasi farmaco capace di influenzare i livelli di glicemia (es. corticosteroidi), farmaci anticoagulanti o che assumessero estroprogestinici o solo progestinico.

Per la definizione di diabete gestazionale (GDM) sono stati utilizzati i criteri di Carpenter e Coustan mediante curva da carico orale con 100 g di glucosio eseguita tra la 24-28ª settimana di gravidanza¹⁴. La normale tolleranza glucidica al follow-up è stata confermata da una curva da carico con 75 g di glucosio nel gruppo *pGDM-N* e/o la sola glicemia a digiuno (< 100 mg/dL) nel gruppo *N-N* (criteri ADA)¹⁵.

Il nostro protocollo prevedeva la registrazione dei principali dati clinici e antropometrici e l'esecuzione di un monitoraggio continuo glicemico CGMS di 72 ore.

Un medico esperto (AC) ha inserito il CGMS secondo le indicazioni della Casa produttrice, fornendo alla paziente le istruzioni necessarie al corretto uso dello strumento. Per le glicemie capillari (n. 4 die) necessarie alla calibrazione del CGMS, è stato fornito ad ogni paziente un glucometro Accu-chek Aviva Roche® e le relative strisce reattive.

È stato richiesto di registrare sia sul diario cartaceo che direttamente nel CGMS le attività principali (risveglio, sonno, pasti, attività fisica, allattamenti). Infine, è stato chiesto di eseguire nel giorno 2 del CGMS una colazione standardizzata, lontana almeno un'ora dalla poppata; nel giorno 3 una colazione standardizzata subito prima di allattare il figlio.

Tutte le donne hanno dato il loro consenso scritto allo studio.

Statistica. Il test *t* di Student è stato usato per confrontare le medie o i valori longitudinali; la regressione semplice e multipla per le correlazioni. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard DS. $p < 0,05$ è stata considerata significativa.

RISULTATI

Sono state studiate n. 18 donne *pGDM-N* e n. 15 *N-N*, risultate appaiate per età ($35,3 \pm 4,1$ vs. $36,1 \pm 3,5$ anni, ns), durata del follow-up ($11,8 \pm 3,7$ vs. $12,1 \pm 4,8$ settimane, ns) e del monitoraggio glicemico ($864,0 \pm 220,1$ vs. $737,5 \pm 144,4$ n. di misurazioni/paziente, ns) ma non per il BMI ($25,8 \pm 4,2$ vs. $22,9 \pm 1,6$ kg/m², $p = 0,03$), risultato più elevato in quelle con pregresso diabete gestazionale.

L'analisi dei dati del CGMS è parziale. Al momento abbiamo potuto osservare che si sono registrati livelli glicemici significativamente più alti nel gruppo *pGDM-N* vs. *N-N* per l'intero periodo di registrazione: $101,4 \pm 14,2$ vs. $85,5 \pm 8,7$ mg/dL ($p = 0,002$), incluse le seconde 24 ore ($98,2 \pm 13,7$ vs. $85,3 \pm 8,9$ mg/dL) ($p = 0,004$). Differenze particolarmente evidenti durante il periodo 'diurno' (per convenzione ore 7-23): $99,8 \pm 10,5$ vs. $89,0 \pm 9,2$ mg/dL, $p = 0,005$, mentre nessuna differenza nel periodo notturno (per convenzione ore 23-7): $93,0 \pm 14,2$ vs. $84,8 \pm 9,5$ mg/dL, ns.

Risultati simili si sono ottenuti con le glicemie capillari usate per la calibrazione del GGMS: pGDM-N $98,3 \pm 10,8$ vs. N-N $87,7 \pm 9,4$ mg/dL, $p = 0,006$.

CONCLUSIONI

Durante l'allattamento, donne non diabetiche ma con recente storia di diabete gestazionale hanno profili glicemici diurni più elevati di donne normotolleranti anche in gravidanza. Valutazioni ulteriori su queste differenze 'circadiane' verranno dall'analisi separata degli eventi 'allattamento' e 'colazione'.

Se c'è un effetto benefico dell'allattamento al seno sull'omeostasi glucidica di queste donne ad alto rischio, tuttavia non sembra essere sufficiente a 'normalizzarla' quando la valutazione viene fatta con le nuove metodiche di monitoraggio.

C'è senza dubbio la necessità di ampliare la numerosità del campione, di una successiva valutazione a distanza di tempo, di un confronto con donne che non allattano.

Bibliografia

- ¹ Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. *Breast feeding and future health*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:289-96.
- ² American Dietetic Association. *Position of the American Dietetic Association: promotion of breastfeeding*. J Am Diet Assoc 1997;97:662-6.
- ³ Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Fahrenkrog S, Rodekamp E, Franke K, et al. *Impact of early neonatal breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers*. Diabetes Care 2005;28:573-8.
- ⁴ Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. *Long-term impact of breastfeeding on body-weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. Role of the late neonatal period and early infancy*. Diabetes Care 2005;28:1457-62.
- ⁵ Buinauskiene J, Baliutaviciene D, Zalinkevicius R. *Glucose tolerance of 2- to 5-yr-old offspring of diabetic mothers*. Pediatric Diabetes 2004;5:143-6.
- ⁶ Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR. *The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes*. Obstet Gynecol 1993;82:451-5.
- ⁷ Gunderson EP. *Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy*. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S161-8.
- ⁸ Bentley-Lewis R, Goldfine AB, Green DE, Seely EW. *Lactation after normal pregnancy is not associated with blood glucose fluctuations*. Diabetes Care 2007;30:2792-3.
- ⁹ Cheyne E, Kerr D. *Making 'sense' of diabetes: using a continuous glucose sensor in clinical practice*. Diabetes Metab Res Rev 2002;18(Suppl 1):S43-8.
- ¹⁰ Gross TM, Mastrototaro JJ. *Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system*. Diabetes Technol Ther 2000;2:S19-26.
- ¹¹ Melki V, Ayon F, Fernandez M, Hanaire-Broutin H. *Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes*. Diabetes Metab 2006;32:123-9.
- ¹² Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. *A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects*. Diabetes Care 2001;24:2030-4.
- ¹³ Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. *Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus*. Diabet Technol Ther 2005;7:699-706.
- ¹⁴ Carpenter MW, Coustan DR. *Criteria for screening test for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol 1982;157:758-63.
- ¹⁵ Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, De Fronzo R, Kahn R, et al. *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2003;26:3160-7.

COMUNICAZIONI

*La terapia insulinica
nel diabete di tipo 2*

Cardiovascular (CV) risk evaluation in people with type 2 diabetes (T2D) on insulin therapy (CREDIT) study. Schemi di terapia iniziale insulinica e variazione associate della terapia con ipoglicemizzanti orali (OGLD): analisi dei dati italiani

G. Vespasiani, G. Garrapa*, S. Leotta**, V. Borzì***

Ospedale di San Benedetto del Tronto (ASL 12 Marche), San Benedetto del Tronto (AP); * Ospedale S. Croce di Fano (PU); ** Ospedale Sandro Pertini, Roma; *** AO Universitaria V. Emanuele-Ferraro e S. Bambino, Catania

La terapia insulinica migliora il controllo glicemico a lungo termine che può ridurre il rischio di eventi CV associati con il T2D. Il "Cardiovascular Risk Evaluation in people with T2D on Insulin Therapy" (CREDIT) è uno studio a lungo termine (4 anni), non interventistico, condotto in 314 centri in Nord America, Europa e Asia: 22 sono i centri italiani che hanno partecipato. 417 pazienti con T2D che avevano recentemente iniziato una terapia insulinica (basale, rapida o pre-miscelata a discrezione del medico) sono stati ritenuti elegibili per la valutazione clinica [60/40%: uomini/donne; età (media \pm DS) 63,5 \pm 9,5 anni; BMI 29,3 \pm 5,4 kg/m²; durata del diabete 12,9 \pm 8,4 anni] (Tab. I). La terapia insulinica è stata iniziata nel 96,6% dei pazienti dal diabetologo in un centro antidiabetico (75,5%) o in ospedale (19,9%). Il 42,2% ha iniziato con un'insulina basale da sola e 24,9% in combinazione con un'insulina rapida, l'11,8% con insulina rapida da sola e il 7,4% con pre-miscelata da sola. Al momento dell'inizio della terapia insulinica i valori di HbA_{1c} erano elevati (9,1 \pm 1,8%) con differenze in funzione del regime insulinico utilizzato. I valori di HbA_{1c} erano maggiori nei pazienti che iniziavano con un regime insulinico prandiale + basale (9,6%), e con pre-miscelata (9,5%) rispetto al regime insulinico con basale (9,1%), o prandiale (8,2%) da sole (Fig. 1). Prima dell'inizio della terapia insulinica il 9,7-30,8% dei pazienti (a seconda del tipo di regime insulinico) assumeva 1 OGLD, il 46,2-64,5% 2 OGLD, mentre 10,2-19,4% almeno 3 OGLD. L'OGLD più utilizzato era una biguanide. Una volta

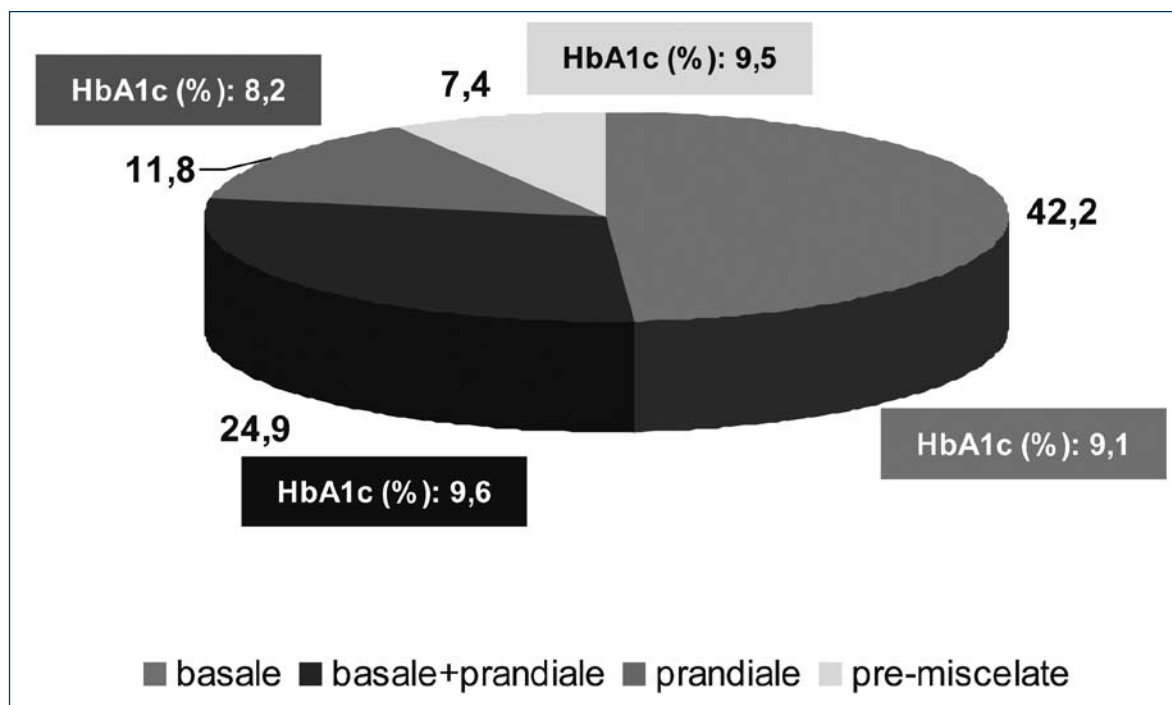
Tab. I.

Alcune caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con DM2 che hanno di recente iniziato terapia insulinica. Dati Italiani al basale dello studio CREDIT.

Centri partecipanti	22
N. pazienti	417
Età (anni) *	63,5 \pm 9,5
Uomini/donne (%)	60/40
BMI*	29,3 \pm 5,4
HbA _{1c} (%)*	9,1 \pm 1,8
Durata del diabete (anni) *	12,9 \pm 8,4

* Valori espressi media \pm DS.

Fig. 1. Regime insulinico all'inizio della terapia insulinica e relativi valori medi di HbA1c. Dati italiani al basale dello studio CREDIT.



iniziata la terapia insulinica, la percentuale di pazienti che assumevano 2 OGLD si riduceva dal 59,2 al 32,4% e di quelli che assumevano almeno 3 OGLD si riduceva dal 11,5% al 1,9%. L'uso di biguanidi e ancor più quello di sulfaniluree e tiazolidinedioni mostravano una riduzione dopo l'inizio della terapia insulinica. Per concludere i dati italiani al basale dello studio CREDIT dimostrano che la terapia insulinica è generalmente iniziata dai centri specialistici e che l'inizio della terapia con insulina si associa a una riduzione dell'uso concomitante di OGLD.

Studio realizzato grazie al supporto di sanofi-aventis

Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico: follow-up a 1 anno

A. Ozzello, E. Pergolizzi, D. Gaia, P. Gennari, G. Micali, E. Rossetto, C. Dalmazzo, I. Forestiero

SSD Diabetologia, ASL T03, Pinerolo (TO), Regione Piemonte

PREMESSA

Lo studio UKPDS¹ aveva dimostrato che una terapia diabetologica intensiva in pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) di nuova diagnosi era associata a una significativa riduzione del rischio di complicanze microvascolari e a una non significativa riduzione del rischio relativo di malattie cardiovascolari. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un follow-up durato 10 anni di pazienti reclutati nello stesso studio UKPDS²: gli autori concludono che, anche se il controllo glicemico si perde alla fine dello studio, i benefici nel ridurre il rischio micro e macrovascolare persistono a 10 anni nel gruppo trattato con terapia intensiva. Pertanto, l'ottimizzazione del compenso glicemico ha dimostrato di concorrere alla riduzione delle complicanze micro/macrovascolari.

In un precedente lavoro³ abbiamo evidenziato che nel DMT2 di nuova diagnosi, in stato catabolico all'esordio, la terapia insulinica intensiva precoce è efficace nel breve periodo e favorisce la stabilizzazione del compenso a medio termine.

SCOPO DEL LAVORO

Valutare l'efficacia della terapia insulinica precoce sul mantenimento del compenso glicemico a 1 anno in pazienti trattati all'esordio con insulina.

MATERIALI E METODI

Nel nostro Servizio di Diabetologia (SD) è attivo un profilo di cura per l'accesso diretto che prevede al primo accesso (T0) il triage infermieristico⁴ con registrazione informatica di peso (BMI: kg/m²), glicemia, glicata (A1c) e sintomi di scompenso (polidipsia/uria, calo ponderale, calo del visus e astenia); i soggetti in stato catabolico (definito da: A1c > 10% e/o glicemia basale o occasionale > 250 mg/dl e/o sintomi) sono stati trattati con terapia insulinica intensiva fino a normalizzazione glicemica e revisione della terapia entro 6-8 settimane (T1); successivamente sono stati rivalutati a 6 mesi (T6) e a 12 mesi (T12). La normalizzazione glicemica è stata valutata nelle visite di controllo, programmate a 3, 8, 15, 30 giorni e

secondo necessità, in base alla remissione dei sintomi e ai valori della misurazione della glicemia per confronto con gli obiettivi definiti (pre-pasti tra 90-130, dopo < 180). È stata effettuata una valutazione retrospettiva osservazionale dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in stato catabolico all'esordio, trattati nel 2006; nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento intensivo (46 pazienti, età media 61 anni, 25 maschi e 21 femmine) sono stati valutati per confronto gli indicatori di esito intermedio al momento dell'inizio della terapia insulinica (T0), al momento della sospensione della terapia (T1), a 6 (T6) e 12 mesi (T12) dalla sospensione; sono state calcolate le medie e la significatività (test t di student) di A1c e BMI a T0, T1, T6, T12 e la terapia diabetologica a T6 e T12.

RISULTATI

Nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento intensivo (Tab. I) la normalizzazione glicemica era stata raggiunta in media dopo 7,5 settimane di terapia insulinica (durata media della terapia $52,9 \pm 3,7$ giorni). Nel periodo tra T1 e T6 si è avuto il drop-out di 2 pazienti

Tab. I. Caratteristiche dei pazienti, media della durata del trattamento insulinico e confronto tra le medie della glicata e del BMI prima e dopo trattamento insulinico fino a 12 mesi.

Tempi	N. casi	Età media	Sesso	Giorni T-I	HbA1c %	BMI
0	46	$61 \pm 1,4$	M = 25; F = 21		$11,96 \pm 0,2$	$30,7 \pm 1,0$
1	46			$52,9 \pm 3,7$	$8,9 \pm 0,2^*$	
6	44				$6,6 \pm 0,1^*$	$29,5 \pm 0,8^{**}$
12	42				$6,8 \pm 0,1^*$	$30,1 \pm 1,0^{**}$

Tempi: 0 = prima visita; 1 = 6-8 settimane; 6 = 6 mesi; 12 = 12 mesi.
Trattamento insulinico = T-I; * $p < 0,01$; ** $p = 0,53$.

Tab. II. Numero casi per tipo di terapia ipoglicemizzante dopo trattamento insulinico.

Tipo terapia diabetologica	6 mesi	12 mesi
Insulina + secretagogo	1	1
Solo secretagoghi	7	6
Solo metformina	20	21
Secretagoghi + metformina	10	7
Solo terapia alimentare	6	5
Insulina		1

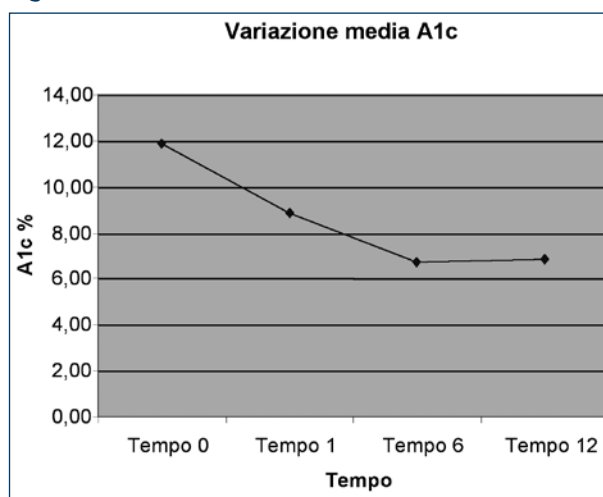
Tab. III. Pazienti che hanno variato terapia ipoglicemizzante tra T6 e T12.

Pazienti	6 mesi	12 mesi
A	Metformina	Dieta
B	Metformina + secretagogo	Metformina
C	Metformina + secretagogo	Metformina
D	Dieta	Metformina
E	Metformina	Insulina*

* Ripristino della terapia insulinica per diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica.

per trasferimento ad altro SD; nel periodo tra T6 e T12 drop-out di altri 2 pazienti per mancato accesso ai controlli programmati. I dati relativi ai 42 soggetti a T12 evidenziano (Tabb. II, III): 21 casi di terapia con metformina, 5 con sola dieta, 6 con secretagoghi, 7 in terapia secretagogo-metformina e conferma del caso di trattamento secretagogo-insulina rilevato a T6; in 1 caso è stato necessario il ripristino della terapia insulinica per intercorsa diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica. Si è ottenuta una riduzione significativa dei valori di A1c (Fig. 1) a T1 e T6 ($p < 0,01$) (T0: $11,96 \pm 0,2$, 15,3-9,0%; T1: $8,9 \pm 0,2$, 12,0-6,3%; T6: $6,6 \pm 0,1$, 8,9-5,4%) con mantenimento del risultato a T12 ($6,6 \pm 0,1$, 8,9-5,4 vs. $6,8 \pm 0,1$, 9,7-5,2%). La riduzione del BMI a T12 (T0: $30,7 \pm 1,0$, 44,4-22,6; T6: $29,5 \pm 0,8$, 42,8-21,0; T12: $30,1 \pm 0,8$, 47,90-21,80) non è significativa.

Fig. 1. Variazione media A1c.



CONCLUSIONI

I nostri dati evidenziano una stabilità del compenso a 12 mesi, mantenuta senza cambiamenti della strategia terapeutica impostata a 6 mesi dopo la sospensione della terapia insulinica. Nel DMT2 di nuova diagnosi, in stato catabolico all'esordio, la terapia insulinica intensiva breve permette sia un efficace e rapido recupero dell'equilibrio glicemico sia la stabilizzazione del compenso nel medio-lungo periodo; è verosimile che la rapida riduzione della glucotossicità sulle beta-cellule migliori l'efficienza della capacità residua e l'insulinosensibilità periferica.

Bibliografia

- 1 UK Prospective Diabetes Study 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.
- 2 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- 3 Ozzello A, et al. *Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico. Un ristoro per il pancreas?* In: Atti del XVI Congresso Nazionale AMD, Sorrento 2007.
- 4 Inglese V, et al. In: Atti del XIV Congresso Nazionale AMD, Catania 2003.

Effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo dell'aggiunta di insulina lispro protaminata alla terapia con ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2

G.L. Pizzi, O.E. Disoteo, P. Marengo*, A. Torri**

SSD Diabetologia, AO Ospedale Niguarda, Milano; * Centro di Diabetologia Medicina Interna 2, ** Medicina Interna 1, AO "G. Salvini", Garbagnate, Milano

Un buon compenso glicometabolico, con una glicata inferiore a 7%, ha dimostrato essere in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari e probabilmente anche di quelle macrovascolari nei pazienti con diabete mellito tipo 2 ¹⁻³.

L'ottenimento e il mantenimento di tale obiettivo è raccomandato sia dalle principali società scientifiche internazionali che dagli Standard di Cura AMD-SID pubblicati nel 2007 ⁴⁻⁶.

Un'emoglobina glicata < 7% non è tuttavia facile da raggiungere nella generalità dei pazienti con DM2 anche dopo che siano stati adottati una corretta e regolare attività fisica, uno schema dietetico idoneo e vi sia stato un progressivo incremento delle dosi di ipoglicemizzanti orali ⁷.

Il progressivo deterioramento del compenso glicemico, nonostante l'applicazione di tutti i presidi sopraindicati, con il raggiungimento di una glicata > 7% si verifica, secondo alcuni studi, nel 40-60% dei pazienti nello spazio di pochi anni e la necessità di integrare la terapia ipoglicemizzanti con insulina diviene indispensabile in molti di questi pazienti ⁸.

Inoltre è dato ormai assodato che al fine di prevenire l'insorgenza delle complicanze nel paziente tipo 2 non basta avere una glicata all'obiettivo ma occorre ridurre la variabilità glicemica, problema recentemente ben evidenziato dall'impiego in clinica dei monitor glicemici, come pure gli episodi ipoglicemici e, nel limite del possibile, favorire il calo ponderale e non il suo incremento.

Fino a qualche anno fa l'iniezione di una singola dose di insulina intermedia (NPH) bed time era il trattamento di scelta, più di recente l'avvento di analoghi insulinici a lunga durata di azione quale la glargine e la detemir hanno spostato l'attenzione dei clinici e dei pazienti su queste insuline come valide opzioni per l'inizio di trattamenti combinati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 scarsamente controllato con i soli ipoglicemizzanti orali ⁹.

L'insulina lispro protaminata (NPL), entrata successivamente alle precedenti in commercio, è un'insulina ad azione intermedia che utilizza l'analogo lispro come substrato per la protamina. L'NPL presenta una farmacocinetica simile a quella dell'NPH con inizio di azione tra 1 e 4 ore dopo l'iniezione, un picco d'azione dopo 6 ore e una durata di azione di circa 15 ore ¹⁰.

In un trial effettuato in pazienti con diabete mellito tipo 1 l'NPL confrontata con la NPH ha dimostrato miglior controllo glicemico e un numero sovrapponibile di eventi ipoglicemici ¹¹. Sulla scorta di tali dati si potrebbe pertanto ipotizzare che l'impiego di lispro protaminata nei pazienti con diabete mellito tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali potrebbe essere vantaggioso e meno costoso rispetto all'impiego di NPH o altri analoghi insulinici a lunga durata di azione, ma tale possibilità appare ancora scarsamente studiata se si eccettuano rari studi spontanei e in particolare uno studio condotto presso l'Università Federico II di Napoli che ha confrontato l'impiego di Humalog NPL vs. Lantus in pazienti con diabete mellito tipo 2. Tale studio ha evidenziato una sostanziale sovrapposizione nei risultati per quanto riguarda i target glicemici e gli eventi ipoglicemici tra le due insuline ¹².

SCOPO DEL NOSTRO STUDIO

È stato pertanto valutare in un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in labile compenso l'effetto di una somministrazione di insulina lispro protaminata bed time sul valore di HbA_{1c}, sulla glicemia plasmatica a digiuno e sul peso corporeo.

MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti i dati dalle cartelle ambulatoriali di pazienti, afferenti a tre centri di diabetologia lombardi nel periodo gennaio 2007 dicembre 2008 (per un periodo di 24 mesi complessivi) con HbA_{1c} > 7% e/o glicemia a digiuno > 130 mg/dL, che durante tale periodo avevano ricevuto la prescrizione di aggiungere alla terapia in corso una dose serale di insulina lispro protaminata.

Tutti i soggetti inseriti nello studio retrospettivo erano in terapia con ipoglicemizzanti orali a dose massima tollerata e fissa da almeno 6 mesi.

Trattandosi di uno studio retrospettivo, le determinazioni biochimiche non sono state effettuate presso un unico centro, ma presso i laboratori dei centri diabetologici che hanno partecipato alla raccolta dei dati e che utilizzano metodiche equiparabili per la determinazione di glicemia plasmatica e dell'HbA_{1c}.

I dati di laboratorio sono stati raccolti dalle cartelle cliniche con quelli inerenti il peso corporeo e gli eventuali eventi ipoglicemici.

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con diabete mellito tipo 1 e obesità permagna, identificata come BMI > 40 kg/m².

Con tali limitazioni, nei nostri database sono stati identificati 84 pazienti, 36 maschi e 48 femmine.

ANALISI STATISTICA

Le analisi sono state effettuate utilizzando Medcalc for Windows versione 10.0.2.0, Bruxelles. Le variabili quantitative con distribuzione normale sono state descritte come media \pm DS; quelle con distribuzione non normale come mediana e range, le differenze nell'ambito del gruppo delle variabili quantitative tra il tempo 0 (T0: tempo dell'arruolamento) e il tempo-1 (T-1: tempo dell'inizio del trattamento insulinico) sono state valutate con il test T di Student per dati appaiati. Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0,05$

RISULTATI

L'osservazione dei dati registrati al T0 (arruolamento) e al T-1 (inizio insulina NPL bedtime) hanno evidenziato:

- durata del trattamento mediana 11 mesi (1-23 mesi);
- età all'inizio della terapia mediana 70 anni (range 40-86 anni), senza differenze significative tra i due sessi ($p < 0,1$);
- emoglobina glicata: HbA_{1c} media al T0 febbraio 2009 $7,8\% \pm 1$
 HbA_{1c} media al T-1: $8,8\% \pm SD 1,1$ ($p < 0,0001$);
- 20 pazienti su 84 pari al 23,8% al T0 avevano un valore a target di HbA_{1c} ($< 7\%$);
- glicemia a digiuno: FPG al T0 $143 \text{ mg/dL} \pm 44,1$
FPG al T-1 $189 \text{ mg/dL} \pm 62,4$ ($p < 0,0001$);
- peso corporeo: *femmine*: Pc al T0 $72,7 \pm 15,6 \text{ kg}$; Pc al T-1 $72,8 \pm 14,4 \text{ kg}$ ($p < 0,9$)
maschi: Pc al T0 $68,5 \pm 10,6 \text{ kg}$; Pc al T-1 $69,7 \pm 10,7 \text{ kg}$ ($p < 0,7$);
- dose mediana di insulina: T0 16 U sc (range 6-40); T-1 12 UI sc (range 6-36) ($p < 0,2$);
- nessuno dei pazienti ha segnalato eventi ipoglicemici maggiori (glicemia $< 70 \text{ mg/dL}$) diurni o notturni e nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento per reazioni avverse di altra natura.

CONCLUSIONI

Il nostro studio mostra che l'insulina lispro protaminata è sicura ed efficace nel ridurre i valori di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno anche in pazienti con età > 65 anni senza determinare incrementi significativi del peso corporeo o insorgenza di gravi ipoglicemie.

Circa un quarto dei pazienti da noi osservati ha raggiunto anche l'obiettivo metabolico di una glicata $< 7\%$: tale risultato alla luce delle indicazioni delle linee guida può apparire poco soddisfacente, bisogna tuttavia considerare l'età avanzata dei pazienti inseriti nel nostro studio.

52 pazienti, pari al 61% dell'intera popolazione, hanno un'età ≥ 70 anni.

È noto a questo proposito che le indicazioni circa gli obiettivi glicemici da raggiungere nelle popolazioni più fragili (pazienti anziani pluricomplicati come quelli afferenti ai nostri centri) pongono obiettivi di HbA_{1c} meno rigorosi.

A tutto ciò va aggiunto il breve periodo di trattamento e di osservazione disponibile per la maggior parte dei pazienti che ha influenzato il valore di emoglobina glicata al tempo dell'osservazione e la nota resistenza offerta da molti pazienti all'inizio di un trattamento insulinico, concausa talvolta della cosiddetta e discutibile "inerzia terapeutica".

La strategia posta in atto presso i nostri centri per superare la comprensibile ma immotivata riserva dei pazienti e dei loro parenti verso il trattamento combinato passa attraverso un'attenta educazione e motivazione del paziente e un progressivo e prudente incremento del dosaggio, fenomeni che rendono ragione della glicemia a digiuno non perfettamente a target riscontrata nella maggior parte dei pazienti osservati.

Da ultimo l'impiego di insulina NPL presenta un labile ma possibile vantaggio aggiuntivo: il costo contenuto rispetto ad altre insuline oggi in commercio.

Resta comunque da verificare se nel lungo periodo l'impiego di tale insulina sarà in grado di fornire in ambito clinico i risultati positivi già dimostrati da altri analoghi insulinici a lenta durata di azione nei diabetici di tipo 2.

Bibliografia

- ¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- ² The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- ³ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- ⁴ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2008*. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12-54.
- ⁵ International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation 2005.
- ⁶ AMD-SID-Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Edizioni infomedica 2007.
- ⁷ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- ⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
- ⁹ Goldberg RB, Holman R, Drucker DJ. Clinical decisions. Management of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:293-7.
- ¹⁰ Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1043-57.
- ¹¹ Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z. Improved glycaemia control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2001;55:177-82.
- ¹² Esposito K, Ciotola M, Maiorino M I, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Int Medicine* 2008;149:531-9.

Rivisitazione del MAGE di Service per lo studio della variabilità glicemica: confronto di terapie combinate del diabete di tipo 2 con insulina glargine vs. NPH

G. Silvani, S. Acquati, A. Tartaglia, L. Gagliardi, R. Manini, C. Ragazzini, L. Buci, S. Taroni, F. Donadio, M. Nizzoli

Ospedale "G.B. Morgagni-L. Pierantoni", UO Endocrinologia, Azienda USL di Forlì

BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

Nel diabete di tipo 2 in fallimento secondario è largamente utilizzata la somministrazione di una monodose bedtime di insulina intermedia o ad azione prolungata in associazione con ipoglicemizzanti orali ^{1,2}.

Il limite di questa terapia è che non consente in molti casi di ottenere una vera e propria insulinizzazione basale: il controllo glicemico che ne deriva è pertanto instabile e con alto rischio di ipoglicemia notturna e/o del primo mattino.

Scopo dello studio è stata la valutazione prospettica a breve termine della sostituzione di insulina NPH con glargine e dei suoi possibili benefici sul compenso metabolico e sulla variabilità glicemica, quantificata con il MAGE di Service (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*) ³ in diabetici di tipo 2 in terapia combinata.

PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 32 pazienti di età $62,5 \pm 8,3$, in cospicuo sovrappeso con BMI $29,1 \pm 6,0$ kg/m² e in mediocre compenso glicometabolico con HbA_{1c} $9,1 \pm 1,2$, in terapia da almeno 6 mesi con una monodose bedtime di insulina NPH $0,21 \pm 0,07$ UI/kg associata a una combinazione estemporanea o precostituita di sulfonilurea e metformina: dopo un run-in-period di 2 settimane NPH è stata sostituita con una pari dose di glargine e gli ipoglicemizzanti orali immutati.

Il peso corporeo, il peptide C a digiuno e HbA_{1c} sono stati determinati al tempo 0 e dopo 6 settimane, nelle quali – così come nelle 2 di run-in-period – i pazienti sono stati invitati ad eseguire ogni settimana un autoprofilo glicemico domiciliare di 6 determinazioni, pre- e post-prandiali a 2 ore, e ad annotare ogni episodio e/o sintomo ipoglicemico.

Dopo 6 settimane i pazienti sono stati intervistati "in cieco" con alcuni semplici quesiti atti ad indagare il benessere soggettivo e il grado di soddisfazione con l'uso di glargine.

Sono state confrontate con il *t*-test di Student per dati appaiati le medie glicemiche per punto dei profili glicemici del run-in-period e della quinta e sesta settimana del nuovo trattamento

e, con tali dati, è stato calcolato il MAGE (mg/dl) prima e dopo l'introduzione di glargine. Tale parametro quantifica le oscillazioni di maggiore entità di un profilo glicemico escludendo quelle minori: prende infatti in considerazione soltanto le variazioni positive e negative che si discostano dalla media glicemica di oltre una deviazione standard.

Si calcola come media aritmetica delle differenze fra i picchi e nadir glicemici di un profilo e appare a tutt'oggi di grande interesse in quanto indipendente dalla glicemia media e condizionato soltanto dalla sua variabilità ⁴.

RISULTATI

Dopo glargine bedtime per 6 settimane il peso corporeo, espresso come BMI ($29,0 \pm 6,4$ vs. $29,1 \pm 6,0$ kg/m²), e il peptide C ($2,2 \pm 1,0$ vs. $2,3 \pm 1,2$ ng/ml) erano immodificati (Tab. I).

C'è stata una diminuzione lieve e non significativa di HbA_{1c} ($8,8 \pm 1,4$ vs. $9,1 \pm 1,2$; $p = 0,052$) mentre significative sono state quelle della glicemia a digiuno ($134,3 \pm 38,0$ vs. $149,2 \pm 44,7$ mg/dl: $p = 0,042$) e della glicemia a 2 ore dalla colazione ($187,4 \pm 35,8$ vs. $208,8 \pm 40,6$ mg/dl: $p = 0,028$) (Fig. 1), molto significativa quella del MAGE ($42,6 \pm 12,8$ vs. $55,4 \pm 13,2$ mg/dl: $p = 0,001$) e, in parte, quella degli episodi ipoglicemici di grado 2, corretti cioè con l'assunzione di cibo, diminuiti con glargine del 39.3% nelle 2 settimane oggetto di confronto ($1,7 \pm 2,6$ vs. $2,8 \pm 3,6$; $p = 0,012$) (Fig. 2). Non sono state considerate le ipoglicemie di grado 1 con sintomi soggettivi a regressione spontanea, in quanto non sempre attendibili, né ce ne sono state di grado 3 o 4.

Quanto poi all'esito dell'intervista, 23 pazienti su 32 (72%) si sono dichiarati molto soddisfatti del nuovo trattamento.

Tab. I. Risultati.

	NPH	Glargine	p
BMI (kg/m ²)	$29,1 \pm 6,0$	$29,0 \pm 6,4$	ns
C-peptide (ng/ml)	$2,3 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,0$	ns
HbA _{1c} (%)	$9,1 \pm 1,2$	$8,8 \pm 1,4$	0,052
MAGE (mg/dl)	$55,4 \pm 13,2$	$42,6 \pm 12,8$	0,001
N. ipoglicemia	$2,8 \pm 3,6$	$1,7 \pm 2,6$	0,012

Fig. 1. Profili glicemici.

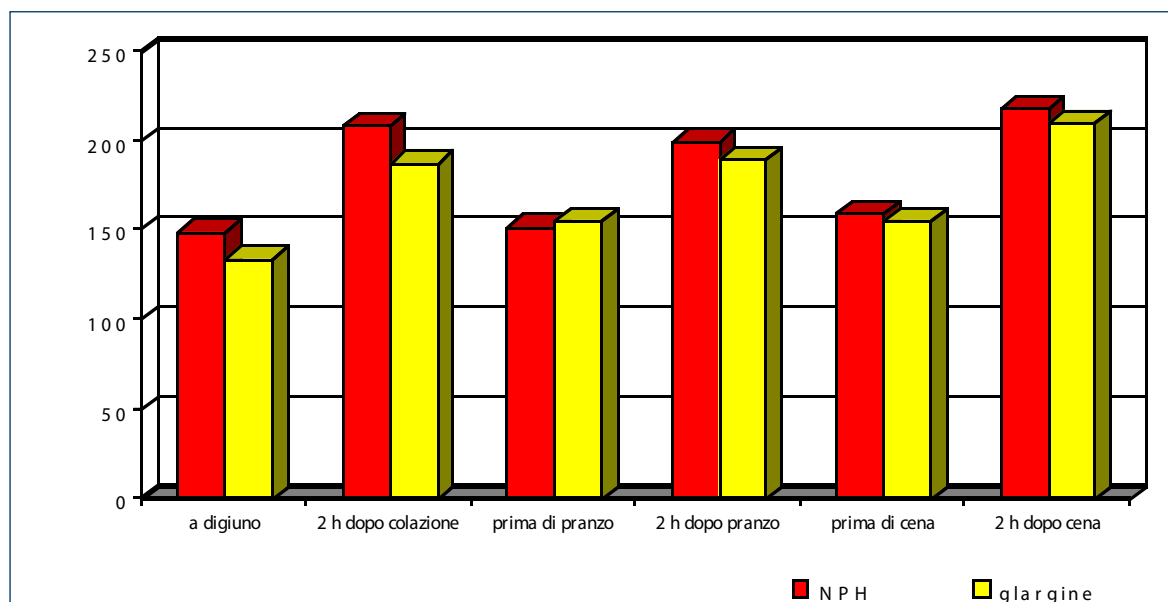
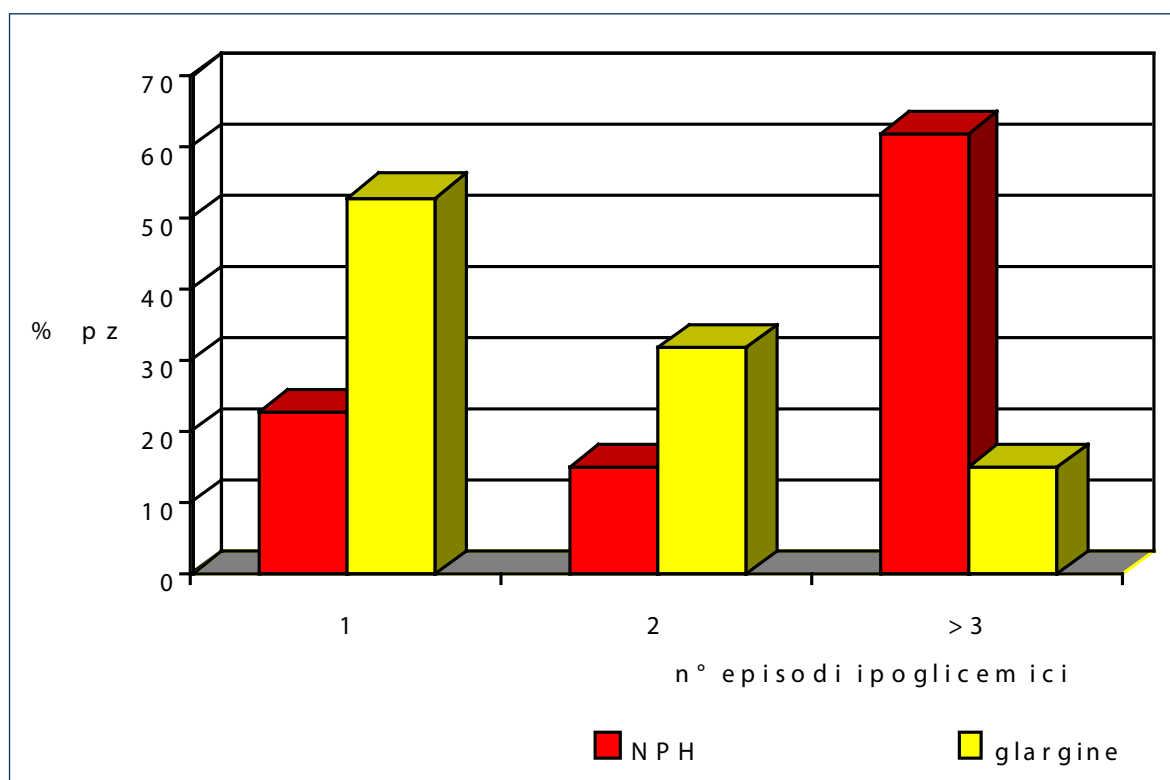


Fig. 2. Frequenza di episodi ipoglicemici.



DISCUSSIONE

La terapia combinata del diabete di tipo 2 con antidiabetici orali ai pasti e una monodose di insulina intermedia al momento di coricarsi è apparsa fin qui accettabile ed efficace ⁵. La possibilità di ottenere un buon controllo metabolico è tuttavia limitata dall'alto rischio di ipoglicemia notturna che può derivare da una titolazione "aggressiva" della dose insulinica: ciò vale in particolare per l'intermedia NPH che ha il suo picco di maggiore attività dopo 4-6 ore dalla somministrazione. L'analogo insulinico glargine ha invece una durata d'azione più prolungata, fino quasi a 24 ore vs. 12-14, e senza un autentico picco o comunque con un picco di minore entità che con le altre formulazioni intermedie o lente.

I maggiori trial di comparazione di glargine bedtime vs. NPH hanno fin qui documentato la sostanziale identità del controllo metabolico, del fabbisogno insulinico e dell'eventuale aumento di peso ma un minore rischio di ipoglicemia con l'analogo ⁶. Al contrario lo studio LANMET ha dimostrato che la minore incidenza di ipoglicemia ottenuta con glargine vs. NPH più metformina dopo 12 settimane di terapia non è più apprezzabile dopo 36 ⁷.

Anche uno studio di confronto di glargine con l'analogo intermedio NPL più sulfonilurea e metformina dimostra che sia il controllo glicemico sia l'incidenza di ipoglicemia sono sostanzialmente simili con i due schemi terapeutici ma con una dose significativamente minore di NPL vs. glargine ⁸.

Per quanto ci è dato sapere, gli studi fin qui pubblicati con insulina intermedia vs. glargine nel diabete di tipo 2 non hanno mai considerato la variabilità glicemica come parametro utile al confronto.

È ben noto che le complicanze micro- e macrovascolari del diabete sono per larga parte determinate dall'iperglicemia cronica con meccanismi quali la via dei polioli, la formazione

degli AGE, la maggiore attività della protein-chinasi C e l'aumento delle esosamine: l'anello di congiunzione dell'iperglicemia con tali sequele potrebbe essere l'iperproduzione di superossido da parte delle catene mitocondriali ovvero lo "stress ossidativo", causa principale delle complicanze vascolari del diabete secondo un'elegante teoria di "sintesi" ⁹. L'esposizione al "disordine" glicemico è pertanto funzione di due componenti interindipendenti, quali la persistenza e l'entità dell'iperglicemia come espressa da HbA_{1c}, e le fluttuazioni "fasiche" della glicemia al di sopra e al di sotto della media ¹⁰: già nel 1970 il *MAGE* era stato proposto come un semplice calcolo in grado di quantificare queste ultime ³ con l'ausilio di uno o più profili autodeterminati con un glucometro ed è oggi "rivisitato" in quanto indice affidabile di instabilità glicemica ¹¹, soprattutto se utilizzato con dati desunti dal monitoraggio continuo della glicemia ¹².

L'escrezione urinaria di 8-iso PGF₂ è stata proposta come fedele marker di stress ossidativo ¹³. La sua produzione in vivo è aumentata nel diabete di tipo 1 e 2, in particolare nello scompenso, e ben si correla con le fluttuazioni "acute" della glicemia ma non con gli indicatori di iperglicemia cronica quali HbA_{1c}, glicemia a digiuno e glicemia media circadiana. Poiché il *MAGE* è un buon indice di variabilità sia iper- che ipoglicemica, condizioni entrambe foriere di stress ossidativo, esso correla più di ogni altro indice di controllo glicemico con l'escrezione urinaria di 8-iso PGF₂ e, pertanto, con l'intensità dello stress e l'aumentato rischio di complicanze micro-macroangiopatiche ¹⁴. Brownlee e Hirsch (2006) consigliano pertanto di considerare la variabilità glicemica alla stregua di un importante fattore di rischio per le complicanze del diabete, indipendente da HbA_{1c} ma da sorvegliare insieme a questa con l'uso sistematico dell'autocontrollo glicemico domiciliare, anche nel diabete di tipo 2, e con il calcolo del *MAGE* ¹¹.

CONCLUSIONI

La sostituzione di insulina intermedia NPH con l'analogo glargine ad azione prolungata nella terapia combinata di diabetici di tipo 2 non ne ha modificato il peso né la produzione endogena di insulina. In particolare non è stata in grado di modificarne a breve termine e in modo sostanziale il compenso metabolico: sono infatti significativamente diminuite non più di 2 glicemie medie su 6, a digiuno e dopo colazione, mentre il calo di HbA_{1c} è stato soltanto prossimo alla significatività.

È stato invece decisivo l'impatto di glargine sulla variabilità glicemica, ben documentato da una diminuzione del *MAGE* altamente significativa, e sulla frequenza degli episodi ipoglicemici: al di là dell'esito metabolico, comunque importante ai fini della prevenzione delle complicanze micro- e macroangiopatiche, la nuova terapia ha implementato il benessere soggettivo e la qualità di vita nel 72% dei pazienti.

Il nostro studio, per quanto a breve termine e con una casistica limitata, ha pertanto confermato quanto osservato dalla maggioranza degli Autori con l'impiego di glargine e, soprattutto, che il *MAGE* è ancora oggi, forse più di ieri, un utile e affidabile indice dell'instabilità glicemica.

Bibliografia

- ¹ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. UK Prospective Diabetes Study Group. JAMA 1999;281:2005-12.
- ² Goldberg RB, Holman R, Drucker DJ. *Clinical decisions. Management of type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:293-7.

- ³ Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. *Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability.* Diabetes 1970;19:644-55.
- ⁴ Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. *Measurements of glucose control.* Diabetes Care 1987;10:225-37.
- ⁵ Riddle MC. *Combined therapy with insulin plus oral agents: is there any advantage? An argument in favour.* Diabetes Care 2008;31(Suppl 2):S125.
- ⁶ Riddle MC, Rosenstock J, Gerick JE. *Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- ⁷ Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study.* Diabetologia 2006;49:442-51.
- ⁸ Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, et al. *Addition of Neutral Protamine Lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control. A randomized trial.* Ann Intern Med 2008;149:531-9.
- ⁹ Brownlee M. *The pathophysiology of diabetic complications: a unifying mechanism.* Nature 2005;414:813-20.
- ¹⁰ Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens Det al.; for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications.* Arch Intern Med 2004;164:2090-5.
- ¹¹ Brownlee M, Hirsch IB. *Glycemic variability: a Hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications.* JAMA 2006;295:1707-8.
- ¹² Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, et al. *Relationship between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes.* Horm Metab Res 2009;41:137-41.
- ¹³ Roberts LJ, Morrow JD. *Measurement of F(2)-isoprostanes as index of oxidative stress in vivo.* Free Radic Biol Med 2000;28:505-13.
- ¹⁴ Monnier L, Mas E, Ginnet C, Francoise M, Villon L, Cristol JP, Colette C. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.* JAMA 2006;295:1681-7.

COMUNICAZIONI

*La terapia ipoglicemizzante orale
nel diabete di tipo 2*

Registro per il monitoraggio del rischio fratturativo nelle donne diabetiche in postmenopausa in terapia con tiazolidinedioni

B. Macerola, M.B. Diodati, P. Santarelli*, S. Necozone**

UO Diabetologia, PO Sulmona; * Dipartimento Materno-Infantile, ASL Avezzano-Sulmona-Castel di Sangro; ** Cattedra di Epidemiologia, Dipartimento MISP, Università dell'Aquila

INTRODUZIONE

Fino agli anni ottanta, la comunità scientifica internazionale non riteneva clinicamente ed economicamente utile valutare la massa ossea nel soggetto diabetico; dagli anni novanta in poi è, tuttavia, cresciuto l'interesse sul rischio fratturativo del diabetico che risulta circa il doppio rispetto al non diabetico ed è correlato a vari fattori tra cui la durata di malattia, l'uso di insulina, il numero di cadute e la diminuzione del visus.

L'interesse sulla relazione tra diabete mellito e fratture ossee ha raggiunto l'apice con la pubblicazione dei dati dello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) che ha messo in evidenza l'aumento dell'incidenza di fratture in donne con diabete mellito neodiagnosticate trattate in monoterapia con rosiglitazone rispetto ai gruppi di controllo trattati con gliburide o metformina.

Visto che anche l'attento esame degli studi sul pioglitazone ha dimostrato un aumento dell'incidenza di fratture nelle pazienti di sesso femminile, è naturalmente nato un atteggiamento di cautela nell'uso di tali farmaci.

Tuttavia, ad oggi, nessuno studio ha dimostrato che la terapia con TZDs sia un fattore di rischio con un peso maggiore rispetto ai molteplici altri fattori di rischio noti quali, ad esempio, il sesso femminile, l'età > 65 anni, la menopausa precoce o l'ipogonadismo, la terapia corticosteroidica cronica o l'ipercortisolismo etc.

È, dunque, doveroso osservare nel tempo quanto la terapia con TZDs pesi sul rischio di frattura in modo da permettere al clinico la scelta terapeutica migliore.

PAZIENTI E METODI

In un periodo di 20 mesi (da maggio 2007 a dicembre 2008) 62 donne diabetiche in postmenopausa, trattate o candidate al trattamento con TZDs, dopo essere state informate sui potenziali effetti ossei negativi della terapia con TZDs, sono state inserite nel registro per il monitoraggio del rischio fratturativo dell'Unità Operativa di Diabetologia del PO di Sulmona.

Dei 62 casi, 10 sono stati esclusi (5 per terapia < 3 mesi, 4 per perdita al follow-up, 1 per mancanza di compliance).

Per ogni caso è stata predisposta una scheda personale numerata, comprendente dati anagrafici, dati clinico-laboratoristici (data di insorgenza del diabete, età alla menopausa, tipo di TZD prescritto, data di inizio ed eventuale data di sospensione della terapia con il TZD, motivo della sospensione della terapia, emoglobina glicata (HbA_{1c}) media pre-trattamento, HbA_{1c} intratrattamento (tempo minimo di rivalutazione dell'esame = 3 mesi), indice di massa corporea (BMI) medio pre-trattamento, BMI intratrattamento, circonferenza della vita (CV) media pre-trattamento, CV intratrattamento, T score) e dati relativi alla presenza o meno di fattori di rischio per frattura patologica: familiarità, età ≥ 65 anni, fumo di sigaretta, abuso di alcolici, ipertensione arteriosa, ipotiroidismo in trattamento con levotiroxina, ipertiroidismo, terapia corticosteroidica/ipercortisolismo, menopausa precoce/ipogonadismo, terapia con TZDs ≥ 12 mesi.

Ad ogni visita di controllo viene effettuato l'aggiornamento della scheda personale.

Per la valutazione del controllo metabolico, sia nel periodo precedente il run-in, che in tutto il periodo di follow up, sono state considerate esclusivamente le valutazioni di HbA_{1c} eseguite su sangue capillare con la metodica di inibizione dell'immunoagglutinazione al lattice, con l'apparecchio in dotazione alla nostra UO.

Per la valutazione del T-score alle pazienti che non avessero già eseguito una recente mineralometria ossea, è stata eseguita l'analisi densitometrica del tessuto osseo con ultrasuoni. La valutazione statistica dell'andamento del controllo metabolico è stata effettuata nell'intero campione, nel gruppo trattato con pioglitazone e nel gruppo trattato con rosiglitazone, con il test del chi quadrato.

RISULTATI

Le donne diabetiche in postmenopausa presentano molteplici fattori di rischio fratturativo

Nella popolazione in osservazione la prevalenza dei fattori di rischio per frattura considerati è la seguente: sesso femminile = 100%, ipertensione arteriosa = 86%, osteoporosi 78%, terapia con TZD ≥ 12 mesi = 71%, età ≥ 65 anni = 40%, terapia con levotiroxina = 16%, fumo di sigaretta = 15%, terapia cortisonica cronica = 10%, ipertiroidismo = 2%, familiarità per fratture patologiche = 2%.

Oltre al rischio derivante dal sesso, comune a tutta la casistica, il 2% dei casi non presenta altri fattori di rischio, l'8% ne presenta 1, il 15% ne presenta 2, il 40% ne presenta 3, il 33% ne presenta 4 ed il 2% ne presenta 5.

Le donne diabetiche in postmenopausa migliorano il loro controllo metabolico se sono trattate con TZDs

Mentre solo il 12% dei casi presentava un valore pre-trattamento di $HbA_{1c} \leq 7\%$, all'ultima visita di controllo il target viene raggiunto dal 48% della popolazione in studio ($p < 0,0002$).

L'andamento trend di $HbA_{1c} \leq 7\%$ subisce un incremento statisticamente significativo sia nel gruppo trattato con pioglitazone (13% pre-trattamento, 26% intra-trattamento, 39% ultima determinazione; $p = 0,025$) che nel gruppo trattato con rosiglitazone (11% pre-trattamento, 47% intra-trattamento, 65% ultima determinazione; $p = 0,0013$).

L'interruzione della terapia con TZDs non è motivata dall'aumentato rischio fratturativo

Nel periodo di osservazione di 20 mesi non si è verificata alcuna frattura.

L'interruzione della terapia è stata motivata in 5 casi dal fallimento terapeutico, in 3 casi

dall'eccesso di incremento ponderale/edema, in 2 casi dall'insorgenza di dispnea da sforzo, in 2 casi dalla mancata compliance terapeutica e in 2 casi dal mancato consenso a continuare la terapia.

CONCLUSIONI

Gli effetti pleiotropici dei tiazolidinedioni dipendono dalla diffusa localizzazione del recettore PPAR γ , che è presente anche a livello osseo, dove direzionerebbe la differenziazione della cellula staminale mesenchimale in senso adipogenetico piuttosto che osteoblastogenetico.

Tuttavia la terapia con tiazolidinedioni non è il solo fattore di rischio fratturativo nelle donne diabetiche in post-menopausa, ma si può associare a svariati altri fattori di rischio: familiarità, età ≥ 65 anni, fumo di sigaretta, abuso di alcolici, ipertensione arteriosa, ipotiroidismo in trattamento con levotiroxina, ipertiroidismo, terapia corticosteroidica/ ipercortisolismo, menopausa precoce/ipogonadismo. Peraltro anche la terapia insulinica e con altri ipoglicemizzanti orali è annoverata tra i fattori di rischio fratturativo.

In attesa di risultati definitivi sul peso dell'effetto osseo dei tiazolidinedioni, ci sembra opportuno valutare, per ogni paziente, benefici e rischi della terapia con questi farmaci, con il fine di adottare la scelta terapeutica più adeguata a garantire il miglior controllo metabolico possibile con il minimo rischio di effetti collaterali gravi.

Studio di confronto tra sitagliptin vs. rosiglitazone in aggiunta alla metformina in pazienti affetti da T2DM

A. Maioli Castrista Scanderbech

UO Diabetologia, Azienda Ospedaliera "H. San Carlo", Potenza

INTRODUZIONE

Nei pazienti diabetici tipo 2 difficilmente si riesce a raggiungere e/o mantenere un controllo glicemico ottimale con agenti ipoglicemizzanti orali in monoterapia ^{1,2}. A cause del progressivo declino della funzione beta cellulare molti pazienti con diabete tipo 2 richiedono più farmaci ipoglicemizzanti in associazione per correggere l'iperglicemia ⁴. La metformina è il più comune ipoglicemizzante orale usato sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci ^{3,4}. L'azione della metformina si esplica principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio ^{5,6}. Gli inibitori del DDP-4 rappresentano un nuovo approccio alla terapia del DM T2 ⁷. Gli inibitori del DDP-4 riducono la degradazione enzimatica e la inattivazione del GLP-1 e del GIP, incretine che intervengono nella omeostasi del glucosio ⁸. La sitagliptin, un inibitore selettivo del DDP-4, somministrato per os una volta al giorno riduce la concentrazione di glucosio attraverso un incremento del GLP-1 e del GIP che stimolano la secrezione di insulina e riducono la secrezione di glucagone nei pazienti con DM T2 ⁹. I tiazolidinedioni (TZDs) sono degli agonisti dei PPAR gamma, riducono la concentrazione di glucosio attraverso un incremento della sensibilità periferica all'insulina ¹⁰.

Il rosiglitazone (RSG), appartenente alla classe dei TZDs, è impiegato sia in monoterapia che in associazione con la metformina ^{11,12}. Quando viene somministrato in associazione alla metformina il rosiglitazone migliora il controllo glicemico attraverso un aumento della sensibilità all'insulina dei tessuti bersaglio che un miglioramento della funzione beta-cellulare ¹². L'uso del RSG tuttavia è associato ad un incremento del peso corporeo e ad un aumento dell'incidenza di comparsa di edema. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin alla metformina in pazienti diabetici tipo 2 controllati in modo inadeguato con la sola metformina.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 270 pazienti in trattamento con la sola metformina (1500 mg/die) in cattivo controllo metabolico ($HbA_{1c} > 7,0\% < 11\%$) (Tab. I). Questi pazienti sono stati divisi in tre gruppi di cui un primo gruppo (A) (90 pz) in terapia con sitagliptin 100 mg/die + metformina 1500 mg/die, un secondo gruppo (B) (95 pz) in terapia con RSG 8 mg/die +

Tab. I. Caratteristiche della popolazione studiata.

Parametri	Placebo (n = 85)	Sitagliptina + met. (n = 90)	RSG + met. (n = 95)
Anni	55,3 ± 9,3	55,2 ± 9,8	54,8 ± 10,5
Maschi, n. %	54 (59)	52 (55)	55 (63)
Femmine, n. %	38 (41)	42 (45)	32 (37)
Peso corporeo	84,6 ± 16,5 kg	83,1 ± 17,1 kg	84,9 ± 18,5
BMI kg/m ²	30,0 ± 4,5	30,3 ± 4,7	30,4 ± 5,5
Durata del diabete (anni)	5,4 ± 3,7	4,9 ± 3,5	4,6 ± 4,0
HbA _{1c} %	7,7 ± 0,9	7,8 ± 1,0	7,7 ± 0,8
FPG mg/dl	160 ± 37,4	157 ± 31,4	156,9 ± 31,6

metformina 1500 mg/die ed un terzo gruppo (C) PBO (85 pz) in terapia con la sola metformina 1500 mg/die.

Abbiamo valutato le variazioni dell'HbA_{1c}, della FPG e del peso corporeo ogni 4 settimane per 20 settimane.

RISULTATI

Dopo 20 settimane sia il gruppo A che il gruppo B di pazienti hanno mostrato un miglioramento dei valori di HbA_{1c} rispettivamente di -0,73% e -0,79% rispetto al gruppo in trattamento con la sola metformina (C) -0,22% $p < 0,001$. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra il gruppo in trattamento con sitagliptin e quello in trattamento con RSG (Figg. 1, 2). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7% è stato più alto nel gruppo A (55%) e B (63%) rispetto al gruppo C (38%). Il gruppo di pazienti in trattamento con RSG (B) ha mostrato un incremento di peso corporeo di 1,5 kg rispetto al gruppo in trattamento con sitagliptin (A) ed al gruppo in trattamento con metformina (C) che hanno mostrato un calo ponderale rispettivamente di -0,4 kg e -0,8 kg (Fig. 3). Entrambi

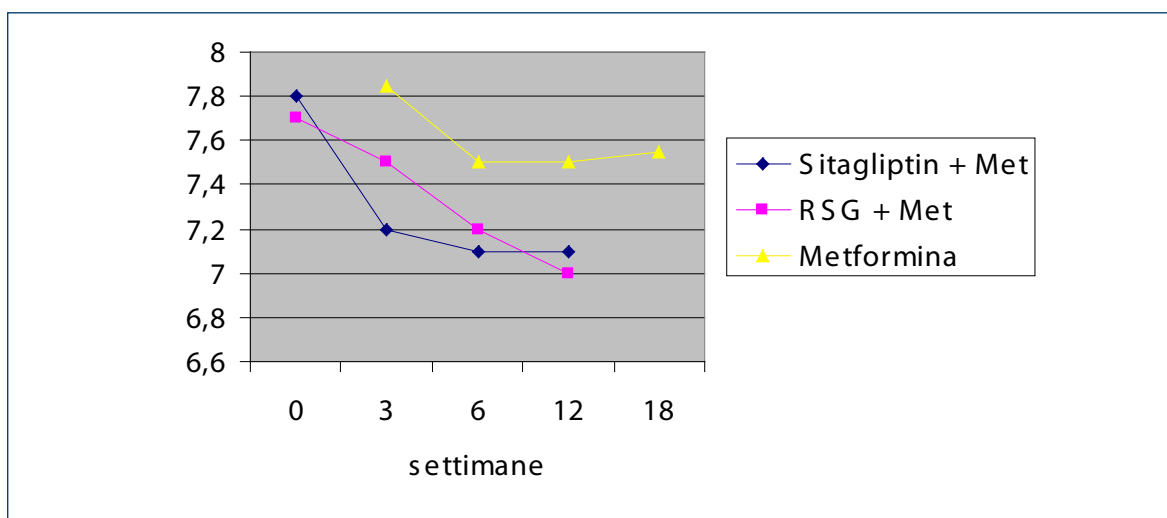
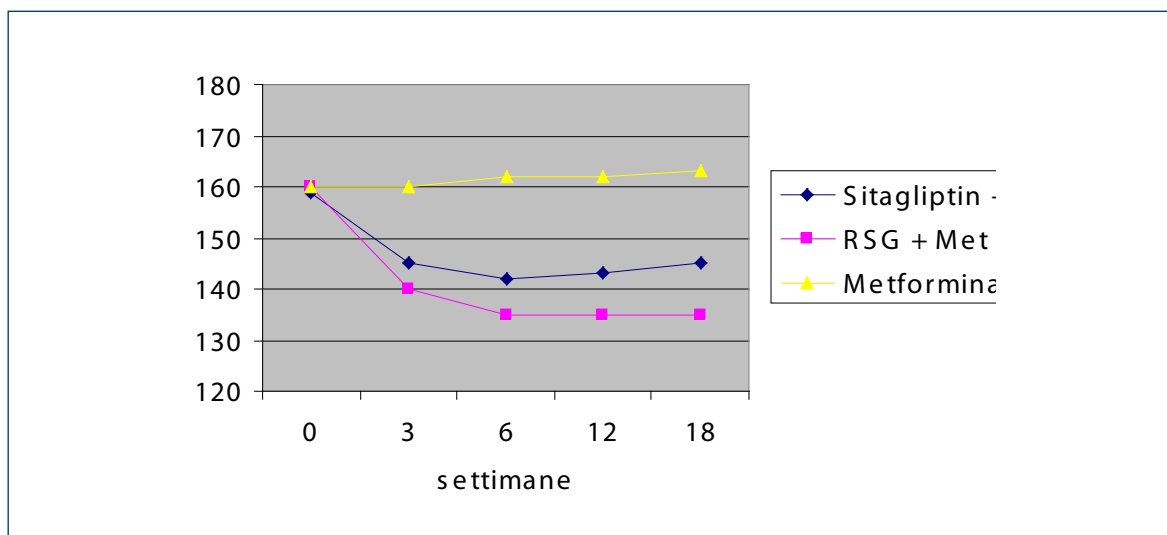
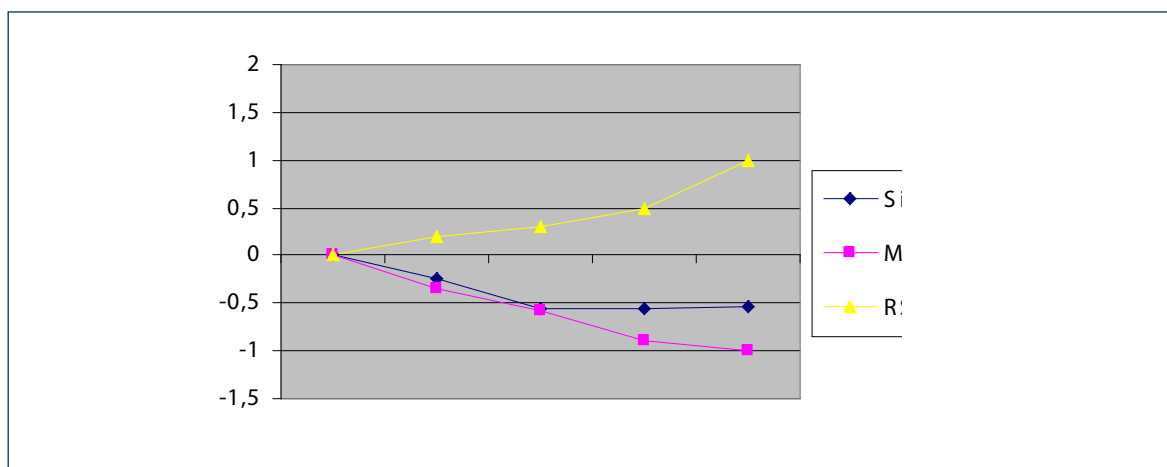
Fig. 1. Variazioni della HbA_{1c} durante il follow-up (tempo 0, 3, 6, 12 e 18 settimane).

Fig. 2. Variazioni della FPG durante il follow-up (tempo 0, 3, 6, 12 e 18 settimane).**Fig. 3.** Variazioni del peso corporeo durante il follow-up (tempo 0, 3, 6, 12 e 18 settimane).

i trattamenti sono stati ben tollerati senza incremento del rischio di ipoglicemie o disturbi gastrointestinali rispetto al gruppo di controllo PBO.

CONCLUSIONI

Il presente studio dimostra che l'aggiunta di sitagliptin alla metformina nei pazienti diabetici tipo 2 in cattivo controllo metabolico con la sola metformina risulta essere efficace e ben tollerata.

Il trattamento sitagliptin + metformina risulta essere sovrapponibile alla terapia con RSG + metformina in termini di riduzione della HbA_{1c} anche se quest'ultima comporta un maggior rischio di incremento ponderale.

Bibliografia

- ¹ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

- ² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- ³ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
- ⁴ Riddle MC. *Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations*. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:77-98.
- ⁵ Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. *Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy*. Clin Ther 2003;25:2991-3026.
- ⁶ Inzucchi SE. *Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review*. JAMA 2002;287:360-72.
- ⁷ Barnett A. *DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes*. J Clin Pract 2006;60:1454-70.
- ⁸ Drucker DJ, Nauck MA. *GLP-1 agonist (incretin mimetics) and DPP-4 inhibitors (incretin enhancers) for the treatment of type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.
- ⁹ Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, et al. *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels following an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4612-9.
- ¹⁰ Krentz AJ, Bailey CJ. *Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2005;65:385-411.
- ¹¹ Del Prato S, Volpe L. *Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for type 2*. Diabetes Expert Opin Pharmacother 2004;5:1411-22.
- ¹² Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;283:1695-702.

Combinazione di rosiglitazone/metformina a dosi fisse rispetto alla sola metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2

A. Peluso, G. Passariello, G. Boccia, S. Mazo, G. D'Alterio, A. Del Prete,
A. Tramparulo, G. Moniello, N. Passariello

Dipartimento di Astanteria Medica e Geriatria, Seconda Università di Napoli

INTRODUZIONE

Il trattamento del diabete mellito tipo 2 con farmaci somministrati in monoterapia a dosi incrementali fino a dosaggi massimali è associato a ritardo nel raggiungimento di un controllo glicemico ottimale ed a un aumentato numero di eventi avversi¹. Diversi studi hanno riportato i vantaggi dell'aggiunta di un tiazolidinedione alla metformina, ma pochi studi hanno valutato gli effetti di una associazione di tiazolidinedione con metformina nei confronti di una terapia con alte dosi di metformina (3 g/die)².

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale vantaggio di una terapia congiunta con rosiglitazone e metformina (RSG/MET) a dosi fisse in confronto ad elevati dosaggi di metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2.

MATERIALI E METODI

È uno studio a gruppi paralleli, doppio cieco, randomizzato, monocentrico della durata di ventiquattro settimane. I pazienti che in precedenza già assumevano metformina hanno partecipato ad un periodo di inserimento di quattro settimane a singolo cieco con metformina alla dose di 2 g/die per essere poi randomizzati all'associazione RSG/MET 4 mg/2 g/die oppure metformina 2,5 g/die. All'ottava settimana le dosi sono state aumentate a RSG/MET 8 mg/2 g/die oppure metformina 3 g/die. Il principale parametro di valutazione dell'efficacia è stato la determinazione dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) alla ventiquattresima settimana. La tollerabilità è stata determinata mediante la valutazione degli eventi avversi. Le principali caratteristiche della popolazione che ha partecipato allo studio sono illustrate nella Tabella I. I due gruppi erano comparabili per età, sesso, peso corporeo, durata di malattia e grado di compenso metabolico basale.

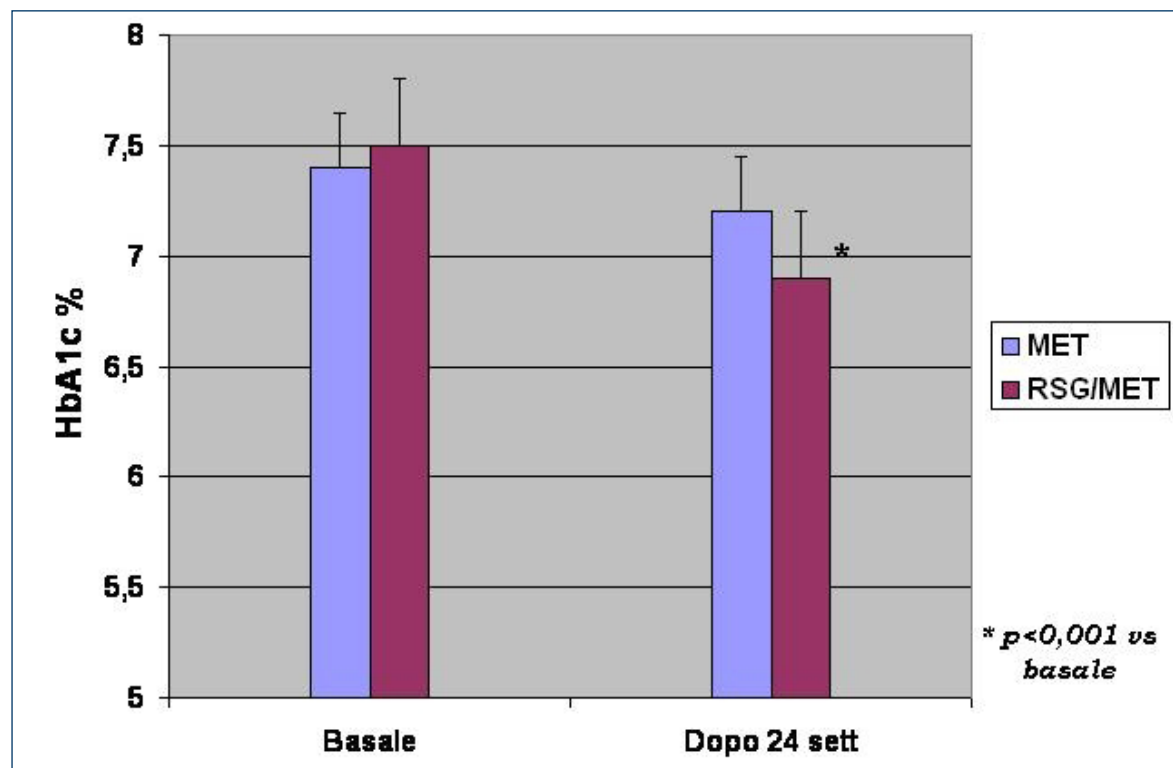
RISULTATI E CONCLUSIONI

92 | Il trattamento RSG/MET ha ridotto l'HbA_{1c} da 7,5 a 6,9% alla ventiquattresima settimana ri-

spetto ad una riduzione da 7,4 a 7,2% nel gruppo in trattamento con MET (differenza del trattamento -0,40%; $p < 0,001$) (Fig. 1). La glicemia a digiuno è stata ridotta da 170,2 a 140,1 mg/dl con RSG/MET e da 174,2 a 168,3 mg/dl con MET (differenza del trattamento -30,2 mg/dl; $p < 0,001$). Inoltre il 58% dei pazienti del gruppo RSG/MET hanno raggiunto livelli di $HbA_{1c} < 7,0\%$ rispetto al 36% con MET (rapporto di probabilità 2,42; $p < 0,001$). Il trattamento RSG/MET ha aumentato le stime d'insulina sensibilità con la valutazione del modello di omeostasi (HOMA) del 34,4% vs. 6,5% con MET (differenza del trattamento 24,8%; $p < 0,001$). In accordo con altri autori³ anche nel nostro studio abbiamo riscontrato una netta riduzione della resistenza insulinica in entrambi i gruppi di trattamento, più evidente nel gruppo RSG/MET. L'HOMA della funzione beta cellulare è aumentata del 15,9% con RSG/MET vs. 2,5% con MET (differenza del trattamento -33,8%; $p < 0,001$). La valutazione degli eventi avversi ha registrato eventi severi nel 3% del gruppo RSG/MET e nel 2% del gruppo MET. I tassi complessivi di eventi avversi gastrointestinali sono stati 23% nel gruppo RSG/MET e 26% nel gruppo MET; tuttavia è stata registrata una aumentata incidenza di diarrea (14% vs. 6%) nel gruppo MET. Nel gruppo RSG/MET è stato riscontrato un incremento medio ponderale di 1,3 kg a differenza del gruppo MET in cui è stato osservato un calo ponderale medio di 0,9 kg. I pazienti

Tab. I.

	Gruppo MET	Gruppo RSG/MET
N. pazienti	338	330
Sesso M/F	205/133	200/130
Età (anni)	58,4	59,2
BMI	32,1	32,2
Durata del diabete (anni)	10,2	10,3
HbA1c (%)	7,5	7,4

Fig. 1. HbA_{1c} basale e dopo trattamento con MET o RSG/MET.

che hanno assunto RSG/MET hanno riferito un innalzamento del grado di soddisfazione per il trattamento rispetto alla metformina. In conclusione, in questo studio, la combinazione RSG/MET a dosi fisse (8 mg/2 g/die) si è dimostrata una terapia efficace nel controllo metabolico della malattia diabetica permettendo ad una elevata percentuale di pazienti di raggiungere un compenso metabolico soddisfacente. I nostri risultati evidenziano altresì una maggiore efficacia della terapia RSG/MET a dosi fisse rispetto alla terapia con metformina ad alte dosi. La tollerabilità è stata soddisfacente in entrambi i gruppi studiati.

Bibliografia

- ¹ Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in randomized controlled trial.* JAMA 2000;283:1695-702.
- ² Rosenstock J, Goldstein B, Wooddel M, et al. *Greater benefits of rosiglitazone added to submaximal dose of metformin compared to maximizing metformin dose in type 2 diabetes mellitus patients.* Diabetes 2004;53(Suppl 1) (astr. 608).
- ³ Bailey CJ. *Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones.* Diabetes Obes Metabol 2005;7:675-91.

Efficacia e tollerabilità del rosiglitazone più sulfonilurea o metformina nel diabete di tipo 2 con steatosi epatica non alcolica: studio controllato a un anno

G. Silvani, R. Manini, S. Acquati, L. Buci, A. Tartaglia, C. Ragazzini, L. Gagliardi, S. Taroni, F. Donadio, M. Nizzoli

Ospedale "G.B. Morgagni-L. Pierantoni", UO Endocrinologia, Azienda USL di Forlì

BACKGROUND

È ormai consolidato il ruolo del rosiglitazone e, più in generale, dei glitazoni nella terapia del diabete di tipo 2: in quanto farmaco insulino-sensibilizzante può essere associato alla metformina, che ha un'azione complementare, e ai secretagoghi.

Destano sempre maggiore interesse i suoi possibili benefici nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e in altre condizioni imputabili all'insulino-resistenza ^{1,5}

La NAFLD è oggi l'epatopatia più comune con una prevalenza stimata di circa il 30% della popolazione generale adulta ma che aumenta fino al 63% in presenza di diabete e oltre il 75% nell'obesità di grado elevato ^{2,3}.

PAZIENTI E METODI

Sessantasei pazienti (36 maschi, 30 femmine) con diabete di tipo 2 in mediocre compenso con una sulfonilurea (S) o con metformina (M) sono stati assegnati in sequenza random all'aggiunta di rosiglitazone (R) 8 mg o di M e, rispettivamente, di S alla terapia precedente.

I due gruppi così costituiti (36:30) erano comparabili per età ($62,6 \pm 11,4$ vs. $62,8 \pm 9,4$ anni: $p = 0,94$), durata del diabete ($13,6 \pm 8,7$ vs. $11,1 \pm 5,5$ anni: $p = 0,19$), sulfoniluree impiegate (*chi square test*: $p = 0,08$) e dosi di metformina ($2632,4 \pm 420,5$ vs. $2381,8 \pm 656,5$ mg: $p = 0,44$), peso corporeo ($81,2 \pm 21,7$ vs. $83,2 \pm 16,1$ kg: $p = 0,68$) e BMI ($29,8 \pm 6,2$ vs. $29,5 \pm 5,4$ kg/m²: $p = 0,85$), pressione arteriosa sistolica ($146,1 \pm 19,9$ vs. $141,3 \pm 17,6$ mmHg: $p = 0,31$), diastolica ($86,4 \pm 8,4$ vs. $88,0 \pm 10,6$ mmHg: $p = 0,49$) e media (MBP) ($106,3 \pm 11,2$ vs. $105,8 \pm 11,3$ mmHg: $p = 0,85$), emoglobina glicata (HbA_{1c}) ($9,3 \pm 1,2$ vs. $8,8 \pm 1,3\%$: $p = 0,14$), AST ($26,5 \pm 16,6$ vs. $23,9 \pm 15,0$ UI/l: $p = 0,50$) e ALT ($36,3 \pm 16,8$ vs. $34,2 \pm 21,0$ UI/l: $p = 0,66$).

I parametri clinici e di laboratorio sono stati determinati all'ingresso nello studio, dopo 6 mesi e 1 anno. Inoltre, prima e dopo 1 anno, la presenza di NAFLD è stata accertata e "stadiata" (score 0-3: assente, lieve, moderata, severa) con un'ecografia dell'addome superiore eseguita *in cieco* da due esperti operatori.

La diagnosi di NAFLD si basava sull'osservazione di un tessuto epatico "brillante" e di echi addensati, fini o grossolani, tali da conferirgli una ecogenicità significativamente maggiore di quella del contiguo rene dx. L'addensamento dell'ecostruttura era poi utilizzato per classificare e "stadiare" la steatosi da lieve a moderata a severa: come *lieve* se il tessuto epatico era diffusamente iperecogeno, come *moderata* se la visualizzazione dei segmenti epatici più profondi era difficoltosa per l'interposizione dei depositi di grasso e come *severa* quando non era più possibile vedere né i segmenti profondi e la capsula né il rene dx ⁴.

In questo studio si è escluso a priori il ricorso alla biopsia epatica, sia in quanto procedura invasiva e con possibili complicanze sia perché giudicata non necessaria per la diagnosi di NAFLD e non proporzionata alla sua rilevanza clinica, soprattutto se in assenza di un abuso etilico noto, con markers virali negativi e con enzimi epatici normali o soltanto modicamente alterati. Precedenti studi condotti con l'impiego dell'ecografia e della biopsia epatica ne hanno dimostrato la sostanziale concordanza nella diagnosi di NAFLD ⁵.

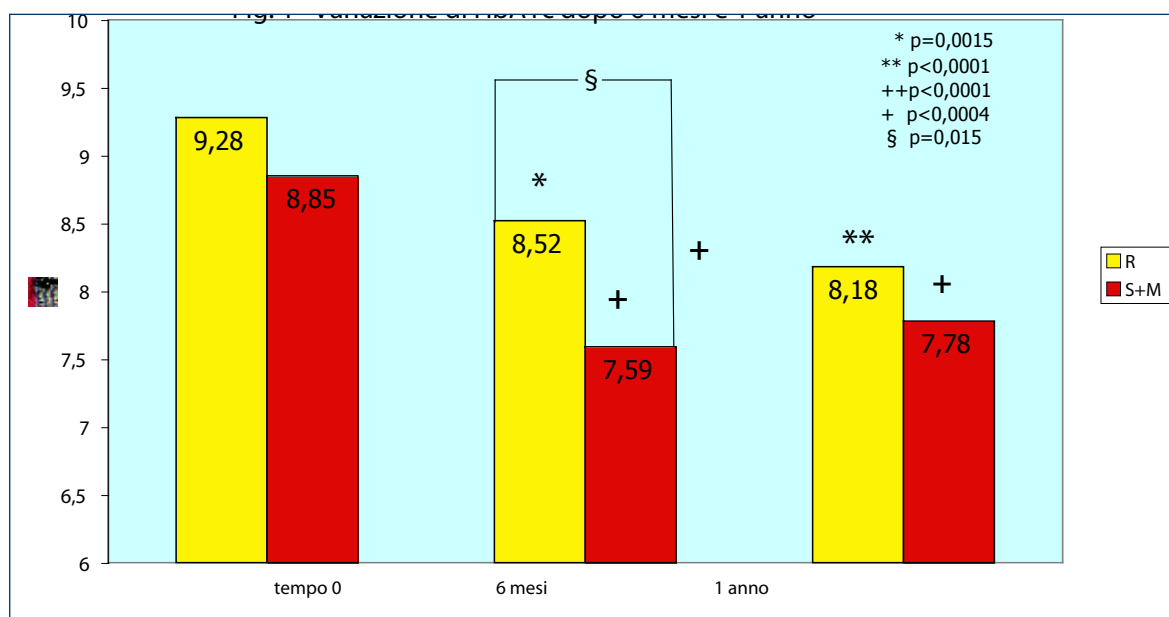
RISULTATI

Dieci pazienti (15%) non hanno completato il trattamento loro assegnato, di cui 7 nel gruppo trattato con rosigitazone (2 per iperglicemia severa e persistente con necessità di terapia insulinica, 2 per epigastralgia e/o dolore addominale, 1 per eccessivo aumento di peso e 2 per causa imprecisata) e 3 nel gruppo trattato con sulfanilurea + metformina (1 per edema e scompenso cardiaco, 1 per epigastralgia e/o dolore addominale e 1 per causa imprecisata). I risultati, espressi come media \pm DS, sono illustrati dalla Tabella I.

Entrambi i protocolli terapeutici hanno influenzato significativamente il compenso glicemico con diminuzione a 1 anno di HbA_{1c} dell'1,10% ($8,18 \pm 1,33$ vs. $9,28 \pm 1,14$; $p < 0,0001$) dopo R e dell'1,07% ($7,78 \pm 1,08$ vs. $8,85 \pm 1,26$; $p < 0,0004$) dopo S + M; tale diminuzione è

Tab. I. I principali parametri clinici e laboratoristici prima e dopo i 2 trattamenti.

	Terapia con R			Terapia con S + M			
	prima	dopo	p-paired	prima	dopo	p-paired	p-unpaired
Pazienti (n.)	36	29		30	27		
HbA _{1c} (%)	9,28 + 1,14	8,18 + 1,33	< 0,0001	8,85 + 1,26	7,78 + 1,08	< 0,0004	0,22
Peso (kg)	80,31 + 15,01	82,03 + 16,48	0,014	81,72 + 13,9	82,39 + 13,2	0,44	0,93
BMI (kg/mq)	29,30 + 4,68	29,99 + 5,29	0,011	28,98 + 5,18	29,17 + 4,6	0,53	0,54
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	146,4 + 20,4	136,7 + 18,9	0,008	141,5 + 17,7	137,8 + 13,0	0,35	0,81
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	86,6 + 9,1	81,0 + 6,6	0,013	88,0 + 10,6	84,4 + 9,1	0,38	0,54
Pressione arteriosa media (mmHg)	106,49 + 12,0	99,71 + 8,8	0,005	105,68 + 11,0	102,1 + 6,1	0,13	0,25
AST (UI/l)	24,7 + 12,0	19,0 + 6,2	0,017	24,2 + 15,6	25,4 + 10,5	0,48	0,009
ALT (UI/l)	36,8 + 16,8	23,0 + 7,9	< 0,0001	34,7 + 20,2	35,8 + 15,8	0,68	0,0005

Fig. 1 Variazione di HbA_{1c} dopo 6 mesi e 1 anno

altamente significativa già dopo 6 mesi (R: $p = 0,0015$; S + M: $p < 0,0001$) e più accentuata con S + M: $p = 0,015$ ma senza alcuna differenza fra i gruppi a 1 anno: $p = 0,22$ (Fig. 1). In accordo con la letteratura e con la scheda tecnica, R ha determinato un lieve ma significativo aumento del peso corporeo: $+1,7 \pm 1,5$ kg a 1 anno: $p = 0,014$ e del BMI: $+0,69 \pm 0,61$ kg/m²: $p = 0,015$.

Dopo 1 anno di terapia con R sono significativamente diminuite sia la pressione arteriosa sistolica: $-9,7 \pm 0,5$ mmHg: $p = 0,08$ che quella diastolica: $-5,6 \pm 2,5$ mmHg: $p = 0,014$

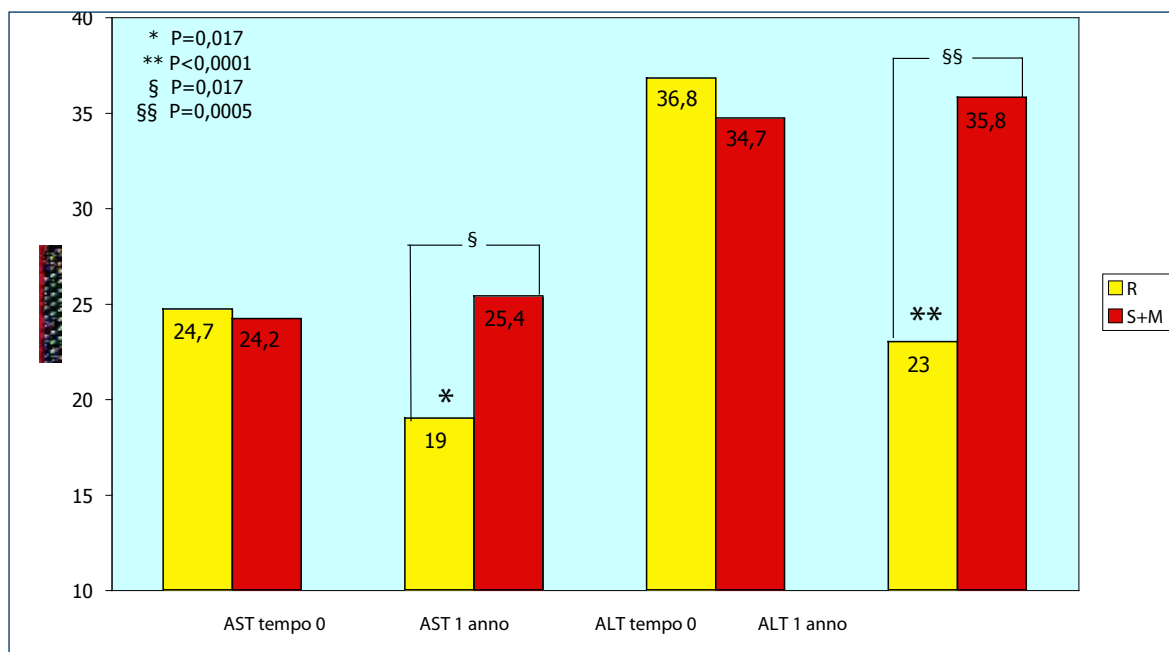
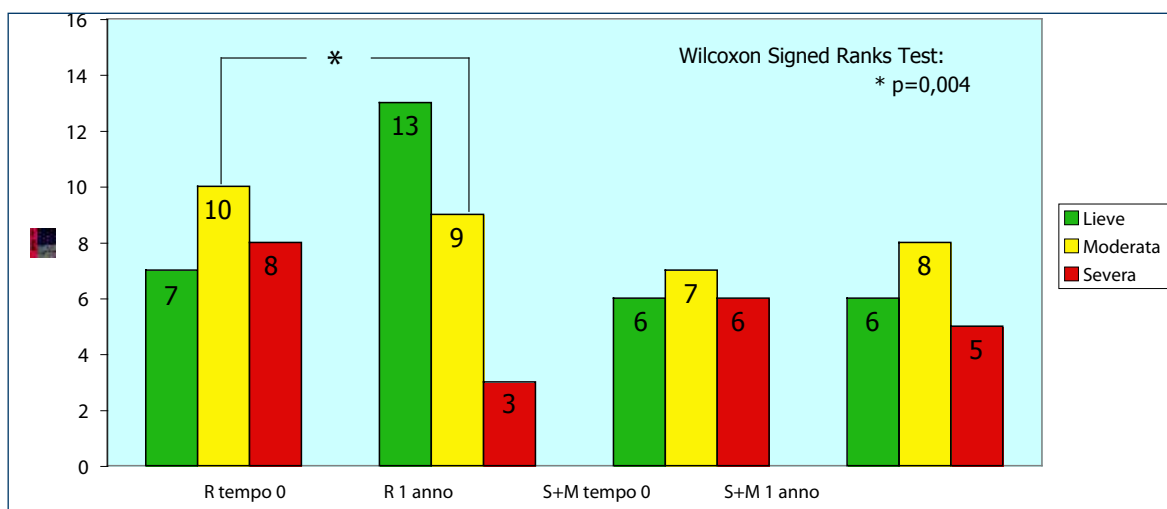
Fig. 2 AST e ALT prima e dopo 1 anno di terapia

Fig. 3 NAFLD: "grading" ecografico prima e dopo la terapia



mentre MBP lo era già a 6 mesi: $-4,4 \pm 2,9$ mmHg: $p = 0,03$ e lo è ancor più a 1 anno: $-6,8 \pm 3,2$ mmHg: $p = 0,005$.

Non è stata documentata invece alcuna variazione significativa a 1 anno del peso corporeo, BMI, PA sisto-diastolica e MBP né nel gruppo S+M né nel confronto inter-gruppi.

In misura anche maggiore la terapia con R ha determinato un decremento significativo a 1 anno delle concentrazioni sieriche di AST ($19,0 \pm 6,2$ vs. $24,7 \pm 12,0$ UI/l: $p = 0,017$) e ALT ($23,0 \pm 7,9$ vs. $36,8 \pm 16,8$ UI/l: $p < 0,0001$) con differenze altamente significative nei confronti del gruppo trattato con S + M: AST: $p = 0,009$, ALT: $p = 0,0005$ (Fig. 2).

All'ingresso nello studio un quadro ecografico di NAFLD è stato accertato in 49 pazienti (74,2%), astemi o modesti bevitori, 28 nel gruppo trattato con R (di cui 3 non hanno completato lo studio) e 19 (di cui 2 drop-out) in quello trattato con S + M.

Dopo 1 anno di terapia con R una nuova stadiazione ecografica *in cieco* documentava un "miglioramento quantificabile" della steatosi in 15 casi mentre 8 erano invariati e 2 aggravati ($p = 0,04$); non riscontrava invece alcuna differenza nel gruppo trattato con S+M dove soltanto 4 pazienti erano migliorati contro 12 invariati e 3 aggravati ($p = 0,58$) (Fig. 3).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La NAFLD coesiste sovente con altre espressioni cliniche della sindrome metabolica⁶. L'accumulo di grasso nel fegato, mediato da adipochine, dipende da un lato dall'insulino-resistenza, dall'altro da un eccessivo apporto calorico e dalla frequente concomitanza di obesità viscerale. Un eventuale disequilibrio fra citochine anti-infiammatorie e pro-infiammatorie, agenti anti-ossidanti e fattori ambientali può determinare la progressione della NAFLD a steatoepatite o NASH: la coesistenza di sindrome metabolica si associa a un rischio più elevato.

Si è già discusso dell'importanza dell'anamnesi, del laboratorio e dell'ecografia per la diagnosi di NAFLD: la biopsia epatica costituisce peraltro il "gold standard" per la diagnosi di NASH e per la stadiazione della patologia ai fini prognostici. Sono ora proposti dei criteri a punteggio per discriminare le forme con più elevato grado di fibrosi limitando così il ricorso a procedure invasive: il più semplice di questi è il *BARD score*⁷ che si basa su 3 parametri, il BMI, un rapporto AST/ALT $> 0,8$ e la presenza di diabete. Tali criteri necessitano ovviamente di validazione.

La terapia d'elezione della NAFLD nel diabete di tipo 2 consiste in primo luogo in un intervento sulle abitudini alimentari e lo stile di vita per ottenere un moderato calo ponderale⁸ e, in subordine, nell'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti.: al riguardo i glitazoni sono da preferire alla metformina per una maggiore efficacia nel ripristinare le concentrazioni di adiponectina, sempre diminuite nella NAFLD e nella NASH⁹.

Alcuni studi fin qui condotti con il rosiglitazone ne hanno segnalato l'efficacia non soltanto sui markers emato-chimici e sul grado di steatosi ma anche su alcune alterazioni istologiche della NASH quali l'infiammazione e la necrosi ma non ancora sulla fibrosi^{10 11}. A conclusioni analoghe è pervenuto un trial controllato con pioglitazone vs. placebo¹².

Nel nostro studio l'aggiunta di rosiglitazone all'uno o all'altro dei "vecchi" antidiabetici orali, sulfaniluree e metformina, non ha comportato un vantaggio sostanziale nei confronti della loro associazione estemporanea: entrambe le combinazioni possono condizionare favorevolmente il compenso glicemico in diabetici di tipo 2 determinando una diminuzione di HbA_{1c} significativa e pressoché sovrapponibile. Soltanto il rosiglitazone, associato ad una sulfanilurea o a metformina, è invece in grado di diminuire la pressione arteriosa e le transaminasi sieriche e di modificare l'*imaging* della NAFLD in modo significativo.

I nostri dati possono pertanto fare ipotizzare un'indicazione preferenziale del rosiglitazone nelle condizioni maggiormente dipendenti dall'insulino-resistenza, quali la sindrome metabolica con ipertensione arteriosa e la steatosi epatica non alcolica associata al diabete o a ridotta tolleranza glucidica.

Bibliografia

- 1 Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. *Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease*. Hepatology 2005;42:987-1000.
- 2 Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, Nermberg P, Horton J, Cohen J, et al. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology 2004;40:1387-95.
- 3 Gholam P, Flanebaum L, Machan J, Charney D, Kutler D. *Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects*. Am J Gastroenterol 2007;102:399-408.
- 4 Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturosi N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, et al. *Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin-resistance*. Gut 2004;53:1020-3.
- 5 Joseph A, Savarymuttu S, Al-Sam S. *Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease*. Clinical Radiol 1991;43:26-31.
- 6 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes 2001;50:1844-50.
- 7 Harrison S, Oliver D, Arnold H, Gogia S, Neuschwander-Tetri B. *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut 2008;57:1441-7.
- 8 Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. *Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2005;54:603-8.
- 9 Tikkainen M, Hakkinen A-M, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. *Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes*. Diabetes 2004;53:2169-76.
- 10 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. *Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone*. Hepatology 2003;38:1008-17.
- 11 Ratz V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. *Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one year results of the randomized placebo-controlled fatty liver improvement with rosiglitazone (FLIRT) trial*. Gastroenterology 2008;135:100-10.
- 12 Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med 2006;355:2297-307.

COMUNICAZIONI

*Screening e prevenzione
del diabete di tipo 2*

Progetto “Prediabete”. Valutazione della tolleranza glucidica nei soggetti a rischio di diabete mellito tipo 2 nell’ASL 11 Empoli

C. Lazzeri, S. Dei¹, N. Mennuti², D. Papini³, P. Salvadori⁴, L. Caciagli⁵, D. Coletta⁶

UOC Diabetologia, ¹ Società della Salute, Zona Valdarno, ² Società della Salute, Zona Empolese Valdelsa, ³ Direzione Aziendale, ⁴ Unità Cure Primarie, ⁵ Cooperativa MMG “Il Cigoli”, ⁶ Cooperativa MMG “Vega”, ASL 11 Empoli

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una patologia in forte aumento in Italia e nel mondo; la prevalenza complessiva stimata del DM si attesta oggi nel nostro Paese attorno al 5% (ISTAT 2005). Il 90% dei diabetici è affetto da DM tipo 2 che ha un’incidenza annuale dello 0,2%. Il DM è un importante fattore di rischio per cardiopatia ischemica, ictus e vasculopatie. L’obesità, la scorretta alimentazione e la familiarità sono importanti fattori di rischio per il DM.

Nella nostra ASL, uno studio condotto sui dati dei medici della Cooperativa *Vega Medica* nell’anno 2003, ha mostrato come sia affetto da DM il 4,76% della popolazione; di questi pazienti il 16% esegue un trattamento insulinico.

I dati relativi nella nostra ASL per gli anni 2001, 2002 e 2003 dimostrano un aumento di circa 600 nuovi casi ogni anno.

Esistono recenti evidenze specifiche identificabili nello studio finlandese *Finnish Prevention Study* e nel *Diabetes Prevention Program* statunitense dove si dimostra come un intensivo programma educativo sullo stile di vita, alimentazione corretta e attività fisica continuativa, abbia ridotto del 60% circa l’incidenza di DM nei soggetti con “ridotta tolleranza al glucosio” (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) anticamera “reversibile” del diabete.

SCOPO DEL LAVORO

Scopo di questo nostro progetto è la valutazione della tolleranza glucidica in soggetti a rischio di DM e l’individuazione di IFG, IGT e DM misconosciuto, in un campione di popolazione tra 30 e 64 anni, per attuare un successivo programma educativo sul corretto stile di vita a scopo preventivo.

Lo schema illustra i criteri di diagnosi adottati:

- *diabete mellito*: soggetto che presenta un valore a digiuno della glicemia ≥ 126 mg/dl e/o che dopo prova da carico orale di glucosio abbia a 2 ore un valore di glicemia \geq di 200 mg/dl;
- *ridotta tolleranza al glucosio o IGT*: il soggetto presenta dopo carico orale di glucosio (75 g) a 2 ore valori glicemici compresi tra 140 e 199 mg/dl;
- *alterata glicemia a digiuno o IFG (Impaired Fasting Glucose)*: il soggetto presenta valori glicemici tra 110-125 mg/dl a digiuno;
- *normale*: glicemia a digiuno < 110 mg/dl o 2 ore dopo carico orale < 140 mg/dl.

MATERIALE E METODI

Dall'archivio informatizzato dei MMG su una popolazione generale di circa 50000 soggetti abbiamo selezionato un campione di circa 25000 individui tra i 30 e i 64 anni e su questi siamo andati a sviluppare i seguenti punti:

- 1) individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare DM;
- 2) tipizzazione dei soggetti a rischio.

STRUTTURE COINVOLTE

- UO Diabetologia Azienda USL 11.
- Medici di Medicina Generale delle Cooperative dell'Azienda USL 11 Empoli.
- Sistema Informativo Azienda USL 11.
- Direzione Sanitaria Aziendale USL 11.

DEFINIZIONE DELLA POPOLAZIONE DELLO STUDIO: INDIVIDUARE I SOGGETTI A RISCHIO DI DM

La popolazione viene reclutata tra gli assistiti dei MMG che hanno aderito al progetto. I criteri di inclusione sono l'assenza di alterazioni della tolleranza glucidica nota, l'età compresa tra i 30 ed i 64 anni e almeno una delle seguenti condizioni:

- familiarità di I grado per DM (genitori, fratelli, figli);
- obesità (BMI > 30);
- circonferenza vita > 102 cm (uomini); > 88 cm (donne);
- ipertensione arteriosa;
- pregresso diabete gestazionale.

TIPIZZAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO

I soggetti a rischio sono stati invitati ad eseguire i seguenti accertamenti gratuiti: *glicemia a digiuno su plasma venoso*.

Se esistono documentati referti di tali esami datati meno di 6 mesi, i valori di tali referti sono acquisiti come validi e il soggetto non ripete i test.

Nel caso che la misura del glucosio su plasma abbia dato un valore compreso tra 110 e 125 mg/dl viene effettuata una curva da carico (OGTT). La curva da carico è eseguita su plasma venoso, con prelievo basale e dopo 2 ore del carico orale con 75 gr di glucosio.

In base ai valori ottenuti i soggetti sono divisi nei seguenti gruppi:

- 1) soggetti con valori normali (glicemia a digiuno < 110 mg/dl);
- 2) soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG);
- 3) soggetti con IGT;
- 4) soggetti diabetici.

OBIETTIVI

- Valutazione della prevalenza dei soggetti a rischio nel campione tra 30-64 anni.
- Diagnosi di casi misconosciuti di diabete mellito tipo 2 nei soggetti a rischio.
- Diagnosi di IFG e/o IGT.
- Interventi precoci di follow-up.

RISULTATI

I risultati osservati sono espressi nelle Tabelle I-IV.

Delle 359 IFG rilevate ne sono state sottoposte ad OGTT 163 con i seguenti risultati: DM = 22; IGT = 41; IFG = 100.

In totale pertanto dai dati espressi nelle tabelle nei 3568 individui analizzati tramite glicemia e dal totale delle OGTT eseguite sono risultati:

- normali = 3043 (85,2%);
- DM 166 + 22 = 188 (5,3%);
- IFG = 296 (8,3%);
- IFG + IGT = 41 (1,2%).

DISCUSSIONE

Dai dati rilevati risulta che la prevalenza del DM è più alta rispetto a quella riportata dall'Istat nel 2005 (5%) risultando essere circa il 6% del campione totale osservato.

Tab. I. Prevalenza diabete nel campione totale.

Femmine					Maschi				
Età	No	Sì	Totale	%	Età	No	Sì	Totale	%
01 (0-10)	128	0	128	0,0%	01 (0-10)	161	0	161	0,0%
02 (10-19)	1582	7	1589	0,4%	02 (10-19)	1706	5	1711	0,3%
03 (20-29)	2695	6	2701	0,3%	03 (20-29)	2382	9	2391	0,4%
04 (30-39)	4187	29	4216	0,7%	04 (30-39)	3875	25	3900	0,6%
05 (40-49)	3611	57	3668	1,6%	05 (40-49)	3520	115	3635	3,2%
06 (50-59)	2964	173	3137	5,5%	06 (50-59)	2692	269	2961	9,0%
07 (60-69)	2554	357	2911	12,2%	07 (60-69)	2101	404	2505	16,1%
08 (70-79)	2191	399	2590	15,4%	08 (70-79)	1595	374	1969	19,0%
09 (80-89)	1259	248	1507	15,4%	09 (80-89)	733	112	845	13,2%
10 (90+)	298	48	346	14,0%	10 (90+)	126	11	137	8,0%
	21469	1324	22793	5,8%		18891	1324	20215	6,5%
Femmine + maschi									
Età	No	Sì	Totale	%					
01 (0-10)	289	0	289	0,0%					
02 (10-19)	3288	12	3300	0,4%					
03 (20-29)	5077	15	5092	0,3%					
04 (30-39)	8062	54	8116	0,7%					
05 (40-49)	7131	172	7303	2,4%					
06 (50-59)	5656	442	6098	7,2%					
07 (60-69)	4655	761	5416	14,0%					
08 (70-79)	3786	773	4559	17,0%					
09 (80-89)	1992	360	2352	15,3%					
10 (90+)	424	59	483	12,2%					
	40360	2648	43008	6,1%					

Tab. II. Prevalenza diabete nella popolazione 30-64 anni.

Femmine					Maschi				
Età	No	Sì	Totale	%	Età	No	Sì	Totale	%
01 (30-34)	2261	13	2274	0,6%	01 (30-34)	2072	11	2083	0,5%
02 (35-39)	2168	18	2186	0,8%	02 (35-39)	2022	14	2036	0,7%
03 (40-44)	2037	17	2054	0,8%	03 (40-44)	1938	49	1987	2,5%
04 (45-49)	1574	40	1614	2,5%	04 (45-49)	1582	66	1648	4,0%
05 (50-54)	1425	66	1491	4,4%	05 (50-54)	1318	98	1416	6,9%
06 (55-59)	1539	107	1646	6,5%	06 (55-59)	1374	171	1545	11,0%
07 (60-64)	1415	184	1599	11,5%	07 (60-64)	1179	198	1377	14,3%
	12419	445	12864	3,5%		11485	607	12092	5,0%
Femmine + maschi									
Età	No	Sì	Totale	%					
01 (30-34)	4333	24	4357	0,6%					
02 (35-39)	4190	32	4222	0,8%					
03 (40-44)	3975	66	4041	1,6%					
04 (45-49)	3156	106	3262	3,2%					
05 (50-54)	2743	164	2907	5,6%					
06 (55-59)	2913	278	3191	8,7%					
07 (60-64)	2594	382	2976	12,8%					
	23904	1052	24956	4,2%					

Nel campione tra 30-64 anni la prevalenza è risultata del 4,2% in quanto non si è considerata la prevalenza in età geriatrica(> 65 anni) che come è noto risulta essere anche del 15-16%.

Nella Tabella I si nota che nella fascia d'età superiore ai 40 anni la percentuale dei diabetici cresce notevolmente; pertanto è necessario porre una particolare attenzione allo screening della tolleranza glucidica in tali soggetti specie se in presenza di fattori di rischio associati.

La singola percentuale dei fattori di rischio nel campione studiato che abbiamo rilevato è ipertensione arteriosa (12,6%), obesità (8,1%), familiarità di I grado (5,6%).

La percentuale dei soggetti con almeno un fattore di rischio nella popolazione osservata è alta (19,6%) ed in particolare, nei soggetti sopra i 35 anni abbiamo rilevato che aumenta notevolmente la percentuale di soggetti obesi con un possibile peggioramento della tolleranza glucidica per la stretta correlazione tra queste due condizioni. Questo esige una maggiore attenzione a questa fascia di età.

La percentuale di DM nei soggetti apparentemente sani con almeno 1 fattore di rischio è risultata pari al 5,3%; questi dati confermano come la diagnosi di diabete sia spesso ritardata e già accompagnata da complicanze tardive tipiche della patologia (la più frequente è la retinopatia).

Pertanto una più attenta osservazione e screening in questi soggetti potrebbe permettere una diagnosi precoce della malattia ed un monitoraggio delle relative complicanze tipiche.

La prevalenza di IFG è risultata pari al 8,3% dato interessante che se valutato precocemente permette la tipizzazione del soggetto. In questi soggetti è fondamentale un intervento educativo sullo stile di vita e il monitoraggio nel tempo per la tolleranza glucidica.

Tab. III. Popolazione a rischio (almeno un fattore) tra 30-64 anni.

Femmine					Maschi				
Età	No	Sì	Totale	%	Età	No	Sì	Totale	%
01 (30-34)	2122	152	2274	6,7%	01 (30-34)	1929	154	2083	7,4%
02 (35-39)	1937	249	2186	11,4%	02 (35-39)	1802	234	2036	11,5%
03 (40-44)	1762	292	2054	14,9%	03 (40-44)	1668	319	1987	16,0%
04 (45-49)	1299	315	1614	19,5%	04 (45-49)	1325	323	1648	19,6%
05 (50-54)	1073	418	1491	28,0%	05 (50-54)	1074	342	1416	24,1%
06 (55-59)	1107	539	1646	33,0%	06 (55-59)	1076	469	1545	30,4%
07 (60-64)	960	639	1599	40,0%	07 (60-64)	920	457	1377	33,2%
	10260	2604	12864	20,2%		9794	2298	12092	19,0%
Femmine + maschi									
Età	No	Sì	Totale	%					
01 (30-34)	4051	306	4357	7,0%					
02 (35-39)	3739	483	4222	11,4%					
03 (40-44)	3430	611	4041	15,1%					
04 (45-49)	2624	638	3262	19,5%					
05 (50-54)	2147	760	2907	26,1%					
06 (55-59)	2183	1008	3191	31,6%					
07 (60-64)	1880	1096	2976	36,8%					
	20054	4902	24956	19,6%					

La prevalenza di IFG-IGT è risultata pari a 1,2%, percentuale relativamente bassa, anche se rappresenta il 25% di tutte le OGTT effettuate; questo dato può dipendere sia dall'alto numero di glicemie e OGTT mancanti sia dal fatto che la IGT sia influenzata più dalla presenza dei fattori di rischio che dalla glicemia a digiuno come altri studi hanno dimostrato; forse i soggetti con almeno 1 fattore di rischio andrebbero sottoposti tutti ad OGTT.

Comunque un'alterazione della tolleranza glucidica (IFG, IGT, DM) è risultata nell'insieme alta nei soggetti a rischio poiché in tale popolazione apparentemente sana è pari al 15%.

Da questi dati pertanto si evince che il problema di IFG, IGT e DM misconosciuti è reale e necessita di intervento precoce di riconoscimento, almeno nei soggetti con un fattore di rischio non solo per la presenza della alterazione metabolica ma anche per l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari correlati.

La diagnosi precoce di DM è cruciale per la riduzione degli eventi cardiovascolari che rappresentano la prima causa di morte in Italia la cui prevalenza nei soggetti diabetici è molto più frequente che nei non diabetici.

Il DM infatti è considerato un equivalente di patologia coronarica ed una sua diagnosi precoce permette una correzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolari associati oltre ad un follow-up anticipato.

È necessaria da parte del MMG, che rappresenta il primo anello del Percorso Diabete, un'attenta valutazione delle fasce di età più esposte al diabete mellito ed alla obesità come messo in evidenza nella nostra popolazione studiata.

È fondamentale che MMG e Diabetologo abbiano una stretta collaborazione nel predisporre protocolli di educazione sanitaria in senso preventivo e l'auspicio è che nelle recenti isti-

Tab. IV. Glicemia (mg/dl) nella popolazione con almeno un fattore di rischio.

Eta	01 norm. (< 110)	02 (110- 114)	03 (115- 119)	04 (120- 125)	05 (> 126)	Dato obsoleto	Dato mancante	Totale
01 (30-34)	179	3	1	1	1	56	65	306
02 (35-39)	282	12	3	2	3	84	97	483
03 (40-44)	359	14	11	4	17	97	109	611
04 (45-49)	390	19	15	14	18	107	75	638
05 (50-54)	476	27	17	9	26	111	94	760
06 (55-59)	637	37	35	28	45	128	98	1008
07 (60-64)	720	47	27	33	56	113	100	1096
Totale	3043	159	109	91	166	696	638	4902

tuzioni sanitarie come le Unità di Cure Primarie territoriali si possano implementare questi percorsi condivisi di gestione integrata del DM.

In ultimo, ma di estrema importanza, sarebbe necessario da parte delle Istituzioni destinare nei Piani sanitari nazionali e regionali un consistente aumento delle risorse per la prevenzione nei soggetti a rischio di diabete che attualmente rappresentano solo una piccolissima parte del budget sanitario.

Bibliografia

- ¹ Zimmet P. *The burden of type 2 diabetes: are we doing enough?* Diabetes Metab 2003;29:6S9-18.
- ² Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J et al. *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity.* Diabetes Care 2003;26:3230-6.
- ³ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2003;346:393-403.
- ⁴ Festa A, D'Agostino R, Hanley AJG, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. *Difference in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated Impaired Glucose Tolerance or Isolated Impaired Fasting Glucose.* Diabetes 2004;53:1549-55.
- ⁵ Vaccaro O, Riccardi G. *Changing the definition of Impaired Fasting Glucose.* Diabete Care 2005;28:1786-8.

Hanno partecipato alla realizzazione di tale progetto:

- Personale sanitario ed amministrativo territoriale Asl 11 Empoli
- Cooperativa MMG Vega: Amico Attilio, Bagnoli Eleonora, Bagnoli Roberto, Bartolommei Massimo, Benvenuti Daniela, Borchio Remo, Cantini Andrea, Cicconofri Beatrice, Cinotti Fabio, Coletta David, Dainelli Giuseppe, Deleonardis Felicia, Fanciullacci Antonio, Fossi Giuseppe, Grazzini Marcello, Lucchetti Annamaria, Masini Caterina, Mazzola Gennaro, Mennuti Nedo, Nannelli Paola, Palatresi Riccardo, Parri Andrea, Parrini Andrea, Peruzzi Fabrizio, Salvadori Andrea, Vignozzi Massimo
- Cooperativa MMG Il Cigoli: Alessi Anna, Bargiani Marco, Bimbi Sauro, Caciagli Luciano, Calcini Filippo, Cammisa Mario, Chiarini Grazia, Ciampini Luciano, Cinini Claudia, Del Sarto Giuliana, Ferreri Andrea, Logli Stefano, Lotti Alessandro, Masoni Roberto, Mattolini Stefano, Mengozzi Rossella, Moriani Dania, Orsini Andrea, Paroli Goliardo, Ricci Franco, Rinaldi Riccardo, Santoli Giovanni Battista, Scaduto Angelo, Susini Giovanni, Urbani Paolo, Viviani Marcello

- l'Associazione Diabetici dell'ASL 11
- la Fondazione Cassa di Risparmio di San Miniato
- Lifescan
- Lilly
- Novo Nordisk
- Sanofi Aventis

PRAETER (PRevenzione Attiva Educazionale TERni)

G. Cicioni, P. De Feo*, S. Venturi, G. Marchionna**

UO Diabetologia, ASL 4 Terni; * DIMI, Università di Perugia, ** AOI, ASL 4 Terni

PREMESSA

L'aumento costante della prevalenza del diabete tipo 2 sta configurandosi come una emergenza mondiale, tanto da ipotizzare una difficoltà di gestione, anche economica, della patologia, soprattutto per i Paesi ex emergenti dell'Asia e dell'Africa, nei quali maggiore è atteso l'incremento. La stima dei casi attesi è di 350 milioni nell'anno 2030. Questa "epidemia diabete" è sicuramente da addebitarsi alla diffusione di stili di vita "diabetogeni", in primo luogo all'iperalimentazione e alla sedentarietà. Tanto questi fattori sono evidenti da avere modificato la "forma" dell'essere umano; uno studio americano correla obesità e diabete con la sedentarietà, misurata come ore settimanali passate guardando la televisione. Probabilmente questi errati stili di vita sono ormai la prima causa di morte nel mondo occidentale.. D'altro canto, grandi studi quali il DPP, il DPS e il Da Quing Study hanno dimostrato ampiamente la possibilità di fare prevenzione primaria efficace del diabete in soggetti a rischio sottoposti a programmi educazionali intensivi. Circa l'opportunità di tali interventi, il Piano Sanitario Nazionale vigente pone ai primi posti la lotta agli errati stili di vita, quale strumento idoneo a prevenire l'insorgenza di patologie gravi ed altamente prevalenti.

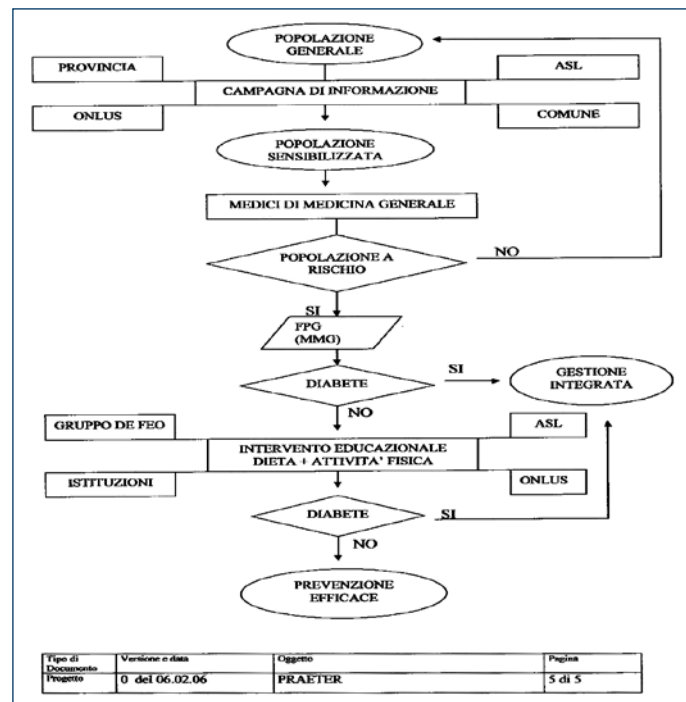
MATERIALI E METODI

Basandoci su queste premesse abbiamo elaborato all'inizio del 2006 un progetto di prevenzione primaria e di screening di popolazione del T2DM denominato PRAETER Diabetes, acronimo di Prevenzione Attiva Educazionale TERni, ma anche parola latina che significa "oltre" e "eccetto", e quindi oltre e eccetto il diabete. In realtà l'idea era già da tempo allo studio; a febbraio 2006, durante un Master Formatori di AMD, nelle pause (notturne) dei lavori è stata per la prima volta messa su carta. Dalla prima redazione (Tab. I) abbiamo implementato l'iniziativa, che è stata deliberata dalla ASL 4 di Terni come suo progetto nell'aprile 2007, coinvolgendo il Comune e la Provincia di Terni, l'Università di Perugia, il volontariato e in prima fila l'Associazione Diabetici di Terni. Nel settembre 2007 il progetto è stato presentato ufficialmente alla stampa nella sala consiliare del Comune di Terni, alla presenza dell'Assessore Regionale alla sanità, che lo ha accolto come progetto pilota regionale da estendere a tutto l'ambito dell'Umbria in futuro. Nell'ottobre del 2007, con un supplemento di delibera, si è deciso di affidare ogni responsabilità esecutiva al responsabile della S.S. di Diabetologia, con l'intento di snellire l'iter procedurale connesso con tutte le pratiche gestionali del progetto stesso. Con il concorso fondamentale di sponsor non condizionanti abbiamo avviato le attività previste dal progetto, rispettando sostanzialmente la tempistica che ci eravamo proposti.

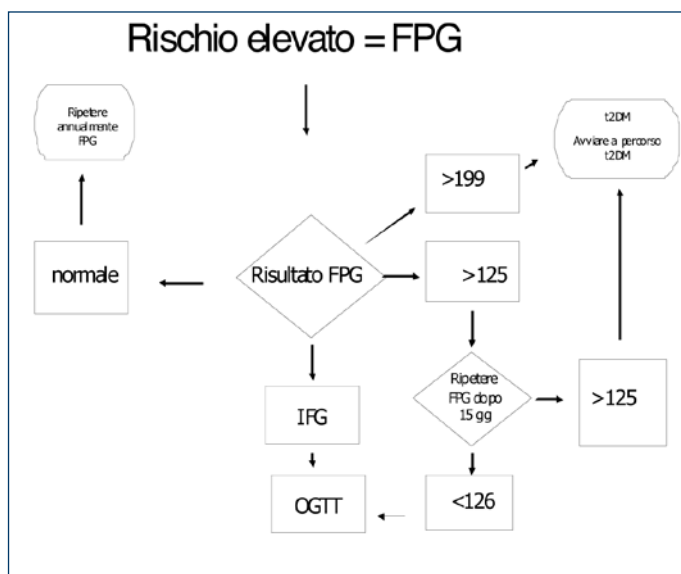
Il 23 dicembre 2007 si è svolto il primo incontro del board scientifico per programmare la formazione specifica per i Medici di Medicina Generale (MMG), nell'aprile del 2008 si è svolto il Master formatori per i 14 tra responsabili di gruppo e animatori di formazione SIMG di Terni. Con il concorso di questi soggetti specificamente formati si è svolta nel mese di maggio la formazione di tutta la Medicina Generale, in due edizioni di un apposito evento formativo di una giornata, a cui ha aderito quasi la totalità dei Medici del Distretto 1 (Terni e altri 7 Comuni limitrofi). Tutti questi eventi, accreditati ECM, si sono svolti con la metodologia interattiva della Scuola Formatori AMD. Contemporaneamente si svolgeva una campagna di informazione, che continua ancora oggi, attraverso la stampa e le televisioni locali e, soprattutto con una apposita campagna di affissioni. Una prima serie di manifesti, volutamente non espliciti, mirava a cogliere l'attenzione della cittadinanza; a distanza di qualche settimana ha fatto seguito una seconda serie di manifesti che più direttamente chiedevano di partecipare all'iniziativa, compilando il questionario che sarebbe di lì a poco arrivato per posta. A fine estate sono iniziate le spedizioni postali dei questionari, accompagnati da una sintetica lettera di spiegazione, a tutti i residenti nel Distretto 1 di età compresa tra 45 e 70 anni, non già noti come diabetici. Ricevuto il questionario del Finnish Risk Score, che abbiamo scelto come strumento di indagine, i cittadini di Terni sono invitati a compilarlo e restituirlo al proprio Medico di famiglia. Qui inizia quel percorso che a nostro parere è uno dei punti di forza del progetto: tutti i dati raccolti vengono inseriti in un apposito data base, on line tramite l'intranet aziendale, sfruttando la tecnologia già impiegata per le campagne vaccinali. Chi non raggiunge il punteggio di 9 verrà nuovamente chiamato a compilare il questionario dopo due anni; tutti quelli che realizzano un punteggio superiore vengono invitati ad eseguire gratuitamente e nella sede ASL che preferiscono, mediante l'esibizione di un semplice apposito coupon, una glicemia a digiuno (Tab. II).

Chi ha glicemia normale verrà chiamato a ripeterla dopo un anno; chi presenta glicemia superiore a 125 sarà chiamato a ripeterla dopo due settimane per la conferma della diagnosi di diabete; i soggetti con glicemia > 200 saranno classificati come diabetici, mentre tutti gli IFG verranno inviati ad eseguire un OGTT a 75 g di glucosio con glicemie ai tempi T 0' e T 120'. Tutti quelli sottoposti a carico orale, a loro volta, avranno un percorso che li potrà condurre a diagnosi di diabete di tipo 2 o a confermare la condizione di IFG o ad aggiungere la diagnosi di IGT (Tab. III). Ogni possibile conclusione del percorso di screening e di diagnosi viene registrata e dà esito ad un comportamento predefinito; ogni diagnosi di pre-diabete o di diabete genera automaticamente una e-mail indirizzata alla nostra Struttura di Dia-

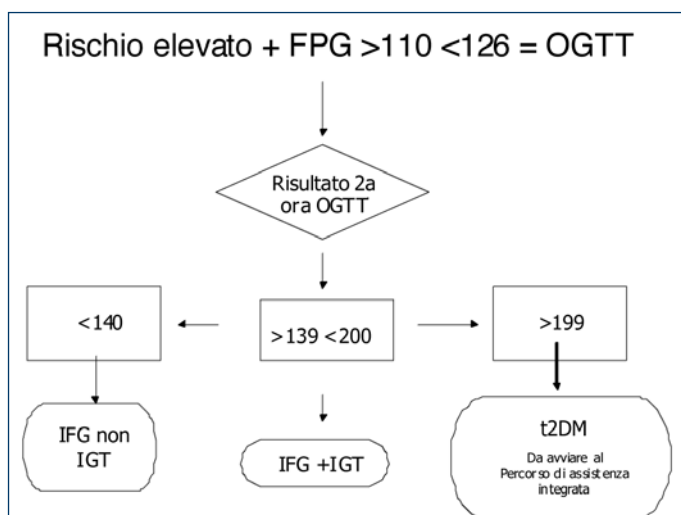
Tab. I.



Tab. II.



Tab. III.



MMG si stanno facendo parte attiva nel progetto, ricordando ai propri assistiti, che non lo avessero già fatto, di compilare il questionario. L'ulteriore implementazione che attueremo nel corso del 2009 è quella di estendere il progetto a tutto l'ambito della ASL4, coincidente con la provincia di Terni, articolata in 3 Distretti. Questo consentirà di far partecipare tutti i MMG e, quindi, di farne un progetto incentivante, utilizzato come strumento di valutazione della produttività. In tal modo si passerà dalla partecipazione volontaria ad una collaborazione generalizzata della Medicina di base e si raggiungerà l'universo del campione di popolazione individuata, risparmiando inoltre le somme necessarie per l'invio per posta dei questionari. Tali somme potrebbero essere aggiunte, quali incentivi, ai partecipanti allo screening.

Il progetto prevede che tutte le persone individuate come affette da diabete tipo 2 siano avviate al percorso di gestione integrata già operante nella nostra Azienda: è evidente che si tratta di una tipologia particolare e "nuova" di diabetici, verosimilmente in una fase

betologia per la presa in carico e l'attuazione del relativo percorso diagnostico terapeutico. Mediante questo strumento informatico è impossibile la duplicazione di interventi: non è possibile inserire il risultato di un secondo questionario, se non quando previsto, come nel caso del recall a due anni di distanza. Altrettanto impossibile è il mancato invio del questionario o della registrazione dei risultati delle glicemie, essendo possibile rintracciare ogni partecipante in ogni fase del percorso, una volta avviato. Naturalmente, unica tappa limitante dell'intero processo è la partecipazione volontaria dei cittadini di Terni, che occorre stimolare con opportuni strumenti. Per questo motivo i questionari sono stati resi disponibili anche presso i centri della grande distribuzione commerciale e nelle trentasei farmacie del Distretto. Una delle criticità rilevate, che ci stiamo adoperando a risolvere, è rappresentata dal fatto che i questionari sono stati spediti agli indirizzi registrati nell'anagrafe della ASL, non aggiornata: diverse migliaia di lettere sono tornate indietro e dovranno essere reindirizzate correttamente. Dal canto loro molti

molto precoce e con buona riserva insulare, dal momento che vengono individuati con un apposito screening prima di essere sintomatici. I pre-diabetici (IFG e IFG + IGT) verranno invitati a partecipare a programmi educazionali intensivi volti alla modifica dello stile di vita, particolarmente centrati su counseling alimentare e istruzione ed incentivazione ad una adeguata attività motoria. I corsi saranno tenuti da personale strutturato della ASL e dell'Università di Perugia e da formatori a contratto, in particolare tecnici di fitness metabolica che cureranno programmi, anche individualizzati, di training motorio. L'attesa è di poter dimostrare una riduzione di casi di diabete incidenti nel gruppo dei soggetti prediabetici trattati in confronto al gruppo di coloro che seguiranno un approccio non intensivo. Per motivi etici, non essendo il nostro un progetto di studio, ma una proposta di modello gestionale dell'assistenza, non verrà costituito un gruppo di controllo randomizzato, ma potremo utilizzare come controlli coloro che non si presenteranno ai corsi educazionali, pur essendo invitati a farlo in quanto pre-diabetici. Un ruolo fondamentale è quello che svolge e svolgerà il volontariato: il materiale a stampa è stato tutto gratuitamente prodotto dal CESVOL di Terni, organo di collegamento di tutte le Associazioni di volontariato, che ha anche messo a disposizione un numero verde nazionale, gestito da AUSER. Le stesse associazioni si sono impegnate a gestire i "percorsi della salute", individuati dal Comune di Terni, in cui sarà possibile eseguire attività motoria programmata e controllata. Il Comune di Terni ha predisposto una apposita segnaletica, posta ai limiti urbani, che definisce Terni come "una città contro l'epidemia diabete". Alla Provincia di Terni spetterà il compito di mettere a disposizione le palestre dei plessi scolastici per poter eseguire al coperto programmi di attività motoria. Un ruolo preminente, naturalmente, è quello dell'Associazione diabetici della provincia di Terni, che ha affiancato tutte le iniziative del progetto, fungendo anche da collettore di contributi economici offerti da aziende sponsor; altre aziende e la fondazione CARIT hanno fornito contributi direttamente all'Azienda ASL, con apposite convenzioni- la somma di tutti questi contributi attinge la cifra di circa 70000 €; a questa cifra bisogna aggiungere il contributo diretto della ASL, rappresentato dall'opera del personale dipendente coinvolto, nonché dai costi sostenuti per gli esami clinici eseguiti in modo totalmente gratuito. Uno dei principali ostacoli da affrontare nell'avviare un progetto di prevenzione primaria è quello di dover prevedere un investimento di fondi, che rappresenta appunto un investimento in prospettiva, ma che al momento iniziale è solo un costo, da addebitare a un capitolo di bilancio non preventivamente programmato. La ricaduta, anche brutalmente economica, a distanza è senz'altro positiva, se è vero che la gestione di un caso di diabete non complicato costa circa 2500 € per anno: ipotizzando una diagnosi precoce di pre-diabete all'età media di 55 anni, e prevedendo un dimezzamento dei casi incidenti nei soggetti a rischio, con una sopravvivenza attesa di oltre 25 anni, il risparmio che si conseguirebbe sarebbe di circa 70000 € per ogni caso evitato. E' ben evidente che la diagnosi di nuovi casi di diabete comporta i relativi costi gestionali, così come costi reali sono quelli relativi alle procedure del progetto di prevenzione, ma ugualmente, sul medio e lungo periodo, il conto economico sarà positivo, a prescindere dall'abbattimento dei costi individuali, indiretti ed intangibili.

Il progetto PRAETER. Prime valutazioni epidemiologiche

G. Cicioni, P. De Feo*, S. Venturi, M. Verducci**, S. Luzzi Galeazzi**

UO Diabetologia, ASL 4 Terni; * DIMI, Università di Perugia, ***MMG, ASL 4 Terni

PREMESSA

Il progetto PRAETER (Prevenzione Attiva Educazionale Terni) è entrato nella sua fase operativa nell'autunno del 2008. Si tratta di un progetto di screening di popolazione e di prevenzione primaria del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) in soggetti di età compresa tra 45 e 70 anni.

MATERIALI E METODI

Lo strumento prescelto è stato il questionario del *Diabetes Prevention Study* (DPS), inviato per posta e reso disponibile in diversi spazi di aggregazione; nei prossimi mesi saranno direttamente i MMG a farsi parte diligente nella ricerca dei propri assistiti destinatari dell'iniziativa e sottoporranno loro i questionari, risolvendo così il problema che potremmo definire un BIAS di selezione del campione, e raggiungendo tutta la popolazione interessata. Un'altra interessante possibilità che abbiamo valutato è quella di richiamare almeno parte della popolazione screenata con il questionario del DPS e sottoporla al questionario del *German Diabetes Risk Score*, per poter confrontare i due strumenti di indagine in una popolazione italiana, cosa che non ci risulta essere mai stata realizzata.

RISULTATI

Nel redigere il progetto si era previsto di non fare analisi statistica ad interim, ma soltanto alla fine del secondo anno. Pur tuttavia, anche senza addentrarci in elaborazioni statistiche, ci sembra che, a soli due mesi dall'avvio dell'analisi dei questionari, stiano emergendo dati tali da poter avviare speculazioni interessanti, soprattutto se sarà confermato il trend di crescita dei casi patologici, man mano che nuovi risultati clinici affluiscono: la prevalenza di casi patologici, infatti, che si attestava al 5,81% dei soggetti sottoposti ad esame della glicemia a inizio ottobre, sale già a quasi il 9% ai primi di novembre (Fig. 1). I questionari completati, quelli cioè per i quali si è concluso l'iter diagnostico sono circa 2000, la metà dei quali relativi a soggetti con basso rischio e l'altra metà con rischio elevato, per i quali sono stati eseguiti e completati gli esami clinici previsti, mentre oltre 600 sono i soggetti ad alto rischio per i quali siamo ancora in attesa dei risultati degli esami richiesti (Fig. 2). La percentuale di soggetti a rischio sul totale dei rispondenti è quindi pari al 64%. Abbiamo a questo punto stratificato le risposte per classi di punteggio: come era da attendersi la numerosità nelle rispettive classi è inversamente proporzionale al punteggio, mentre la

percentuale di casi patologici per ogni classe è direttamente proporzionale al punteggio (al crescere del punteggio, cioè, cresce la prevalenza della patologia) (Fig. 3). Nella classe di punteggio inferiore, su quasi 200 casi, si registra un solo IFG (alterata glicemia a digiuno), pari a circa lo 0,5% del campione, per salire ad oltre il 30% di casi patologici nella classe di punteggio > 20, con una prevalenza, quindi, 60 volte maggiore.

Se analizziamo l'insieme di questi dati e proviamo ad estrapolarli dalla popolazione sottoposta a screening a quella generale, possiamo trarre alcune considerazioni sorprendenti: il 64% ha punteggio elevato rispetto alla popolazione generale; il 9% di questi, pari a quasi il 6% di tutta la popolazione esaminata, presenta patologia (pre-diabete o diabete). La prevalenza della patologia cresce costantemente con il crescere del punteggio, tanto che con punteggi ≥ 17 , pari a circa il 15% del campione dei patologici, un soggetto su quattro risulta affetto da patologia (Fig. 4).

Se ipotizzassimo quindi di far rispondere al questionario tutti i cittadini italiani in età compresa tra 45 e 70 anni, e ci concentrassimo ad eseguire una glicemia a digiuno solo a quanti presentassero un punteggio da 17 in su, avremmo comunque la possibilità di trovare circa 400000 casi di patologia, cumulati i casi di prediabete e di diabete. Più di altrettanti, fino a raggiungere il milione, se estendessimo la conduzione degli esami clinici a tutti coloro che presentano comunque un punteggio superiore a 9. Se questa nostra osservazione verrà confermata, come ci auguriamo, con il crescere dei casi registrati, si dimostrerà con ogni evidenza che il fare prevenzione primaria giustifica ampiamente i costi. Una ulteriore considerazione, a nostro parere sorprendente, è la seguente: abbiamo deciso di utilizzare come strumento di screening un questionario, il *Finnish Risk Score*, ampiamente validato per misurare la probabilità a dieci anni di sviluppare diabete, ma non ci risulta che sia mai stato fatto il tentativo di verificare l'attuazione del rischio al momento della compilazione del questionario: ciò è esattamente quello che abbiamo fatto nel nostro lavoro, e il risultato che abbiamo ottenuto

Fig. 1. Percentuale patologia.

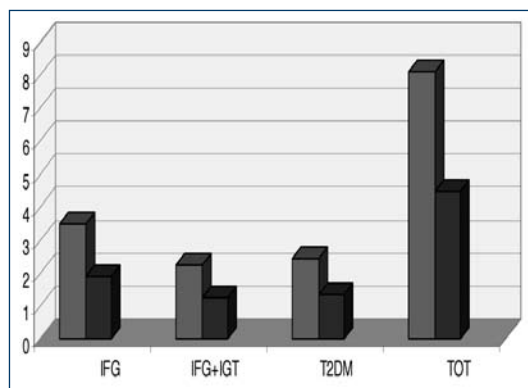


Fig. 2.

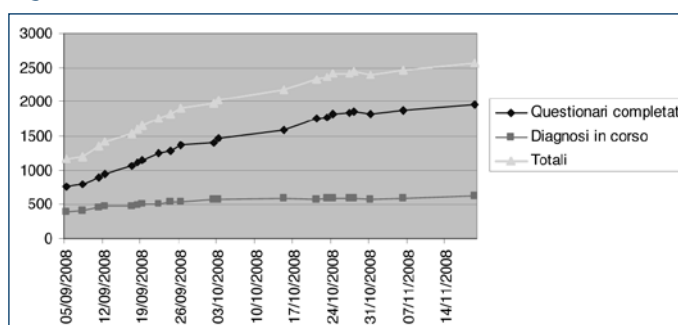


Fig. 3.

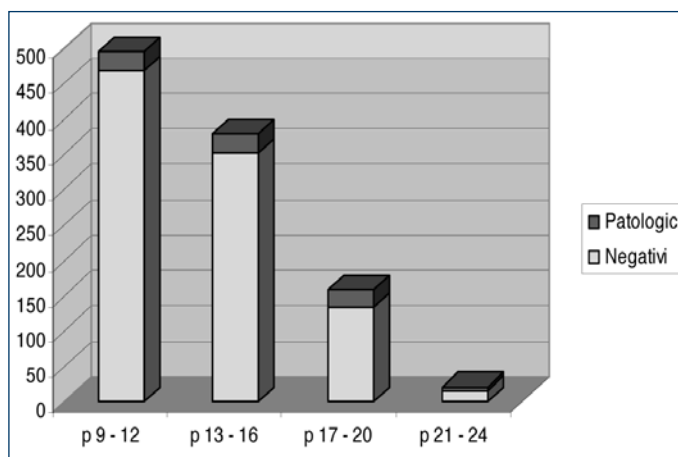
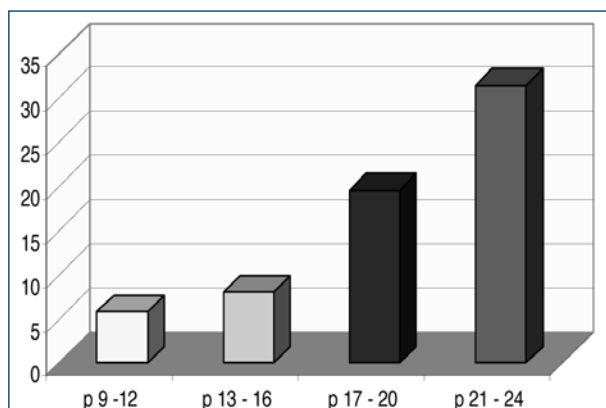


Fig. 4. Percentuale di patologici per classe di punteggio.



Se questo progetto consente l'individuazione di numerosi casi di patologia pre-diabetica e su questi si può fare prevenzione primaria efficace, l'intervento è ampiamente giustificato anche in termini strettamente economici.

La scoperta di diabetici in fase preclinica consente un percorso gravato di minori complicanze e si presta inoltre alla individuazione di una popolazione su cui condurre studi di intervento; a questo proposito abbiamo già formulato l'ipotesi di condurre uno studio randomizzato e controllato a due bracci paralleli, confrontando il trattamento con metformina con quello con inibitori della DPP4 (Di Peptil Peptidasi 4), nella ipotesi di dimostrare, a parità di compenso, una maggiore conservazione della riserva insulinare, che si presume ancora integra nei soggetti in studio.

La metodologia attuata è semplice e poco onerosa e si presta ad essere replicata in altre sedi, purché si possa contare su una buona integrazione tra Medicina Generale e strutture specialistiche, come è nella realtà ternana.

La modalità di registrazione dei dati in tempo reale, con la costituzione di un data base "a prova di errore," rappresenta una applicazione efficace dell'informatica alla pratica epidemiologica e clinica e un ulteriore strumento di integrazione nell'ambito della medicina del Distretto.

Gruppo Collaborativo PRAETER

G. Cicioni, P. De Feo, S. Venturi, C. Di Loreto, C. Fatone, G. Marchionna, I. Fiaschini, L. Lorenzoni, S. Federici, S. Settimi, R. Bientinesi, R. Fabrini, M. Verducci, M. Barcaroli, C. Bovè, M. Petraccia, R. Pascucci, F. Bressi, S. Luzzi Galeazzi, S. Ferri, M. Francucci, P. Trotti, S. Centurione, P. Santucci, Paola Trotti, M. Imperi, C. Mattioli, D. Croccolino, M. Ceccobelli, D. Bartolucci, F. Festuccia, A. Trotti, A. M. Menciotti, A. Cavilli, M. Rinaldi, F. Mazzei, P. Marcelli, F. Brunetti, S. Michelangeli, L. Zauli, S. Lamanna, F. Marchetti, E. Bergonzini, E. Piersante, M. Panella, M. Belli, F. Marsiliani, C. Ramunno, R. Falchi, M. Petrucci, R. Barbarossa, L. De Santis, F. Capitoli, P. Pennacchi, C. Papi, S. Rocchi, M. C. Latella, G. Bini, A. Fani, A. Biancifiori, A. Lelli, G. Ascani, C. Angeletti, A. Lazzaro, G. Tedesco, L. Di Girolamo, M. Fenici, A. D. Battelli, E. Grechi, D. Argenti, C. Battistelli, G. Chiari, A. M. Serantoni, G. P. Tei, F. Angeletti, M. Basili, S. De Nicola, A. Battaglioli, P. Signori, D. Riccardi, A. Giocondi, P. Cecchini, L. Bertolini, P. Gragnani, C. Valsenti, P. Filippini, L. Pennacchi, A. Vitali

finora ci ha sinceramente sorpreso per la sua consistenza.

CONCLUSIONI (E ASPETTATIVE)

Uno screening di popolazione per la individuazione del rischio teorico di diabete non è una novità, ma senz'altro lo è la valutazione della attualizzazione del rischio mediante l'esecuzione di semplici e poco costosi esami, quali la glicemia a digiuno e, eventualmente, il carico orale di glucosio.

Bibliografia di riferimento

- Goodman RM, Larsen BA, Marmet PF, Wheeler FC, Adams P, Brownson CA, et al. *The public health role in the primary prevention of diabetes: recommendations from the chronic disease directors' project*. J Public Health Manag Pract 2008;14:15-25.
- Jansson S, Engfeldt P. *Changed life style can prevent type 2 diabetes. Intervention studies show good results in "pre-diabetics"*. Lakartidningen 2007;104:3771-4.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *"Finnish Prevention Study". Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Kruk J. *Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence*. Asian Pac J Cancer Prev 2007;8:325-38.
- Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, Landgraf R, Hall M, Tuomilehto J. *The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE)*. Diab Vasc Dis Res 2007;4:353-7.
- Yokokawa H, Goto A, Abe Y, Suzuki S, Yasumura S. *Lifestyle characteristics and 3-year total mortality of Japanese with self-reported diabetes*. Health Soc Care Community 2008;16:614-20.

COMUNICAZIONI

Modelli assistenziali ed esiti clinici

