



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Volume **diciotto** Numero **uno** Duemila**diciotto**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.diabete-rivistamedia.it

www.diabete-rivistamedia.it



Seguici su www.facebook.com/pacini medicina

Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Domenico Mannino

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacini medicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini - Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato - Junior Sales Manager
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

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

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Marzo 2018.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimestrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici a opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

INTERVISTA AL PROFESSOR ANDREA LENZI

Urban Health-Urban Diabetes
a cura di G. Medea 1

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE aggiornamento

Approvata la prima compressa tecnologica: una pietra miliare nella marcia
incalzante della Digital Health
R. Zilich, N. Musacchio, G. Stagno 4

pratica professionale

Piede diabetico e medicazioni avanzate
A. Grasso 13

governo clinico

Certificazione sportiva
G. La Delfa 22

Diabetes MILLENNIALS DOCTORS

Efficacia di un'applicazione per smartphone nel promuovere stili di vita sani
in Medicina Generale
A. Votino 28

CASO CLINICO

Come e perché si inizia la terapia insulinica (insulina basale e rapida)
P. Grilli 31

TUTTO DIABETE

caso clinico
Effetti di exenatide a rilascio prolungato sul controllo metabolico
di una paziente diabetica anziana con pluri-comorbidità
F.M. Gentile 37

FOCUS

ipercolesterolemia, DMT2, raccomandazioni SIPREC

Prevenzione cardiovascolare primaria nel diabete mellito e nelle ipercolesterolemie:
come tradurre in pratica le indicazioni delle recenti Raccomandazioni SIPREC
A. Consoli, M. Volpe, R. Volpe 39

Educazione
del Paziente
video online



<https://goo.gl/cfhULa>



Andrea Lenzi

Full Professor
of Endocrinology

President Italian Committee
of Biosafety, Biotechnology
and Life Sciences

President of the National
Committee of Guarantors
for Research

President of the Research
Foundation of the Italian
Society of Endocrinology

President of the National
Conference of Degree
Courses in Medicine
and Surgery

a cura di Gerardo Medea

Intervista al professor Andrea Lenzi

Urban Health-Urban Diabetes

I temi dell'Urban Health e dell'Urban Diabetes stanno diventando problemi da portare sempre più all'attenzione degli amministratori pubblici e dei medici. Per quali motivi? Qual è il quadro epidemiologico?

Oltre 3 miliardi di persone oggi vivono in città metropolitane e megalopoli. Nel 2007 la popolazione mondiale che vive nelle città ha superato per la prima volta nella storia il 50% e questa percentuale è in crescita. Come le stime indicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) ci dicono, nel 2030, a vivere nei grandi agglomerati urbani saranno 6 persone su 10. Ma è una stima che se proiettata nel futuro ci porta a dover considerare che nel 2050 gli abitanti dei grandi contesti urbani saranno il 70%. Una tendenza che negli ultimi 50 anni sta cambiando il volto del nostro pianeta e che deve essere valutata in tutta la sua complessità. Il WHO ci indica che in futuro sempre di più grandi masse di persone si concentreranno nelle grandi città, attratte dal miraggio del benessere, dell'occupazione e di una qualità di vita differente, e la popolazione urbana mondiale, soprattutto nei Paesi medio-piccoli crescerà annualmente di circa 1,84% tra il 2015 e il 2020.

Dunque quali sono i punti determinanti per costruire una città "in salute"?

Dobbiamo prendere atto che si tratta di un fenomeno sociale inarrestabile che va amministrato e studiato sotto innumerevoli punti di vista, quali l'assetto urbanistico, i trasporti, il contesto industriale e occupazionale e soprattutto la salute. Le città e il loro modello di sviluppo sono oggi in prima linea nella lotta contro le criticità connesse alla crescente urbanizzazione, tra cui la salute pubblica occupa un posto di primaria importanza. Nel settembre del 2015, 193 Stati membri delle Nazioni Unite si sono incontrati a New York con l'obiettivo di adottare una nuova serie di 17 obiettivi di Sustainable Development Goals (SDGs). I nuovi SDGs coprono una vasta gamma di questioni di critiche come il porre fine alla povertà, il raggiungimento universale dell'istruzione e la lotta ai cambiamenti climatici, ma è importante come per la prima volta sia stato inserito un preciso obiettivo (SDG 11) dedicato a rendere la città inclusiva, sicura, sostenibile e capace di affrontare il cambiamento. Obiettivi chiave per raggiungere questo obiettivo, come lo sviluppo abitativo, la qualità dell'aria, la buona alimentazione e il trasporto, vengono individuati chiaramente e diventano importanti determinanti della salute delle persone nelle città.

Lei è presidente del Comitato di Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri e dirige l'Istituto Health City. Cosa sta concretamente facendo l'Istituto per migliorare lo stato di salute delle nostre città (metropolitane)?

L'Health City Institute è un "Health Tank" indipendente, apartitico e no profit, nato come risposta civica all'urgente necessità di studiare i determinanti della salute nelle città. Health City Institute è costituito da un gruppo di professionisti che si sono distinti nel proprio campo di appartenenza e che lavorano a titolo puramente personale e pro bono per fare proposte attuali, pratiche e d'impatto che permettano di individuare le priorità sulle quali agire in tema di salute nelle città. Health City Institute vuole aggregare persone di massima integrità e motivate da una forte passione civica provenienti dai mondi delle professioni, dell'industria, della finanza, dell'imprenditoria, dell'innovazione, della consulenza, dell'accademia, della pubblica amministrazione, della magistratura, della cultura, della scienza e dei media, mettendo queste competenze al servizio del Paese, delle Istituzioni e dei Comuni. All'interno della propria mission, l'Health City Institute ha promosso numerose attività finalizzate alla creazione di un network istituzionale e di esperti interessati alla promozione, allo studio e alla ricerca finalizzati alla salute nei contesti urbani.

Punto di riferimento di tale attività è stato il "Manifesto della Salute nelle Città: bene comune" che è diventato documento programmatico a livello nazionale e internazionale, ispirando il "Parere di iniziativa su la salute nelle Città bene comune" approvato dal Comitato delle Regioni dell'Unione Europea il 12 maggio 2017 e la "Roma Urban Health Declaration" siglata a Roma durante il G7 Side Event, organizzato dal Ministero della Salute durante il semestre di Presidenza italiana dell'Unione Europea, il giorno 11 dicembre 2017.

L'Health City Institute partecipa al tavolo di lavoro di ANCI (Associazione Nazionale Comuni Italiani) sull'Urban Health, coordinato dal Vice Presidente Vicario di ANCI dott. Roberto Pella.

A livello di sensibilizzazione politica particolare importanza è stata data alla collaborazione con ANCI e la Delegazione italiana del Comitato delle Regioni dell'Unione Europea, culminata con la presentazione e successiva approvazione del "Parere di iniziativa su la salute nelle Città bene comune" e la "Lettera aperta ai Sindaci Italiani: La salute nelle città bene comune", firmata congiuntamente ai vertici di ANCI, dell'Istituto Superiore di Sanità, della Rete italiana delle Città Sane dell'OMS, del CONI (Comitato Olimpico Nazionale Italiano) e di Cittadinanzattiva, pubblicata e promossa durante l'assemblea dell'ANCI a Vicenza il giorno 12 ottobre 2017. Nell'ambito del progetto "Roma Cities Changing Diabetes", inoltre, è stato promosso un "passaporto di Roma città per il cammino e della salute", che ha avuto il patrocinio del Comune di Roma, contenente 50 percorsi di walking urbani per un totale di 320 km, sviluppati assieme alla Federazione italiana Atletica Leggera e alla Scuola Na-

zionale del Cammino, che pongono Roma come la prima walking city europea. Tale pubblicazione è stata consegnata al Santo Padre Francesco durante un incontro privato presso la Sala Clementina di Città del Vaticano il 16 dicembre. A livello parlamentare di rilevanza istituzionale la mozione approvata all'unanimità il 5 luglio 2017 su "La salute nelle città bene Comune", prima firmataria on. Daniela Sbrollini. Inoltre durante l'incontro privato del 14 giugno 2017 il presidente della Repubblica ha ricevuto la pubblicazione "Atlas Roma Cities Changing Diabetes". L'Health City Institute è stato nominato organismo tecnico-scientifico del G7 Side Event "Health in the Cities" svoltosi a Roma il giorno 11 dicembre. Il presidente della Repubblica ha concesso all'Health City Institute la propria medaglia d'onore in occasione del 2nd Health City Forum.

Il programma "Cities Changing Diabetes" si sta specificatamente occupando del problema dell'Urban Diabetes. Di cosa si tratta e quali sono i suoi obiettivi e le sue strategie d'intervento?

"Cities Changing Diabetes" nasce nel 2014 in Danimarca ed è un programma di partnership promosso dall'University College of London (UK) e dallo Steno Diabetes Center (Danimarca) con il sostegno di Novo Nordisk, in collaborazione con partner nazionali che comprendono istituzioni, città metropolitane, comunità diabetologiche/sanitarie, amministrazioni locali, mondo accademico e terzo settore. L'obiettivo del programma è quello di creare un movimento unitario in grado di stimolare, a livello internazionale e nazionale, i decisori politici a considerare come prioritario il tema dell'Urban Diabetes. Mettendo in luce il fenomeno con dati ed evidenze provenienti dalle città di tutto il mondo, il programma "Cities Changing Diabetes" sottolinea la necessità di agire in considerazione del crescente numero di persone con diabete e del conseguente onere economico e sociale che tutto ciò comporta. Roma è stata inserita nel programma nel 2017, seconda città europea dopo Copenhagen, diventando per i prossimi anni oggetto di studi internazionali su urbanizzazione e diabete tipo 2 e nello stesso tempo città simbolo mondiale nella lotta a questa importante patologia.

In Italia l'Health City Institute, in collaborazione con Ministero della Salute e ANCI, ha promosso inoltre la realizzazione del "Manifesto della Salute nelle Città", documento che delinea le azioni da intraprendere per studiare i determinanti della salute nelle città e migliorare la qualità di vita dei cittadini. Il Manifesto ha rappresentato la base per la redazione della proposta di iniziativa presentata dalla Delegazione italiana del Comitato delle Regioni dell'Unione Europea alla Commissione NAT (Commissione Risorse Naturali) e al Parlamento europeo e approvata in seduta plenaria l'11 maggio 2017.

Il progetto "Cities Changing Diabetes" prevede tre momenti. Il primo è rappresentato dalla mappatura dei fattori sociali e culturali. In ogni città viene promossa una ricerca qualitativa e quantitativa dalla quale emerge il livello di vulnerabilità. Il secondo è quello della condivisione dei dati a livello internazio-

nale, fra le varie città aderenti al programma, con l'obiettivo di identificare le similitudini e i punti di contatto. L'ultimo step del programma è la parte dedicata all'azione, con lo sviluppo di uno specifico action plan e la condivisione delle best practice.

L'Health City Institute è coinvolto nel progetto internazionale "Cities Changing Diabetes" quale istituto di riferimento e coordinamento a livello nazionale del progetto e grazie alla presenza di Roma tra le città coinvolte. In tal senso sono state svolte ricerche quantitative nell'ambito socio-demografico e clinico-epidemiologico e di recente è stata avviata la ricerca qualitativa "Urban Diabetes Risk Assessment" in collaborazione con fondazione CENSIS (Centro Studi Investimenti Sociali), ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), CORESEARCH (Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology) e le Società Scientifiche di riferimento. Nell'ambito del progetto sono state avviate collaborazioni con l'University College of London, lo Steno Centre di Copenaghen e con altre città coinvolte nel progetto come Copenaghen e Vancouver.

Una delegazione italiana ha partecipato al "Cities Changing Diabetes Summit" di Houston il 26 e 27 ottobre 2017. Ha portato il proprio contributo durante tutte le sessioni dell'evento e illustrato l'attività svolta e i dati prodotti, suscitando interesse in tutti i partecipanti.

Nell'ambito di questo progetto, il giorno 8 novembre è stato siglato un accordo di programma sull'Urban Diabetes con ANCI, Istituto Superiore di Sanità, Società italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi, Società italiana di Medicina Generale e Cittadinanzattiva.

L'accordo di programma è stato finalizzato con la firma dell'Italian Urban Diabetes Charter e l'avvio del progetto C14+ riguardante lo studio dell'impatto del diabete nelle 14 città metropolitane e nei maggiori capoluoghi italiani.

I problemi legati all'urbanizzazione hanno poi dei riflessi pratici anche sul lavoro quotidiano di noi medici, e in particolare dei medici di medicina generale (MMG). Che ruolo a suo parere noi possiamo avere per cominciare o tentare di risolverli sia in una strategia di interventi "individuali" che di "popolazione"?

In quasi tutte le città i vantaggi per la salute possono essere notevolmente maggiori per alcune persone rispetto ad altre e in effetti bisogna interrogarsi e riuscire a capire come ad esempio per alcuni che vivono in medesimi contesti urbani vi possano essere aspettative di vita differenti. Ad esempio, a Londra le persone vivono 17 anni più a lungo che a Westminster, che dista dalla city poche fermate di metropolitana, oppure si può pensare al caso degli abitanti di un sobborgo di Baltimora, che vivono 20 anni meno di altri abitanti della stessa città. Bisogna creare una roadmap su urbanizzazione e salute. Per aumentare la consapevolezza riguardo le sfide per la salute associate con l'urbanizzazione e riguardo la necessità di affrontare le stesse attraverso

la pianificazione urbana e azioni intersettoriali. In linea con le raccomandazioni del WHO, bisogna arrivare a tracciare una roadmap per promuovere azioni concrete e strategie governative sui rischi che l'urbanizzazione comporta per la salute dei cittadini. Una roadmap che prenda in esame come l'urbanizzazione porti a una maggiore esposizione dei cittadini a fattori ambientali (ad esempio l'inquinamento dell'aria e dell'acqua, i servizi igienici, lo smaltimento delle acque reflue e dei rifiuti ecc.) e fattori di rischio per la salute. Una roadmap che individui in ogni singola realtà cittadina le azioni da promuovere per evitare disparità e consentire a ogni cittadino di godere una vita in salute. Oggi l'Italia potrà essere in prima linea nello studio delle dinamiche correlate alla salute nei riguardi dell'urbanizzazione se Governo, Sindaci, Università, Aziende Sanitarie e esperti sapranno interagire attraverso forme virtuose e non virtuali, settoriali e individualistiche, evitando la logica dei silos. In quest'ottica risulta importante e decisiva l'attività dei MMG quale elemento di connessione territoriale tra il sistema sanitario e il sistema sociale delle città.

Ha un consiglio operativo per noi MMG da attuare già da domani mattina nei nostri studi?

I MMG possono promuovere campagne specifiche di sensibilizzazione dei cittadini su specifici temi riguardanti la salute nelle città, come per esempio l'inquinamento atmosferico, acustico, delle acque, la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. È fondamentale investire nella prevenzione e nel controllo delle malattie croniche per migliorare la qualità della vita e del benessere degli individui e della società in generale, promuovendo stili di vita sani e agendo in particolare sui principali fattori di rischio delle malattie cronico-degenerative di grande rilevanza epidemiologica. L'obiettivo primario è quello di agire in modo integrato e coordinato sui quattro principali fattori di rischio modificabili (fumo, alcol, scorretta alimentazione e inattività fisica) che sono responsabili da soli del 60% della perdita di anni di vita in buona salute in Europa e in Italia. Questi fattori di rischio devono essere affrontati non solo dal punto di vista sanitario ma come veri e propri fenomeni sociali. In particolare alcune informazioni quotidiane possono essere veicolate dai MMG, quali:

- promozione di comportamenti alimentari salutari;
- lotta al tabagismo;
- contrasto ai consumi rischiosi di alcol;
- promozione dell'attività fisica.

Informare, educare, assistere, stimolare la responsabilità individuale affinché ogni persona diventi protagonista e responsabile della propria salute e delle proprie scelte. Un investimento da valutare sia nel lungo periodo, con la riduzione del peso delle malattie croniche sul sistema sanitario e sulla società, che nel breve periodo, con il miglioramento della qualità della vita dei singoli individui. Un investimento per il futuro dal momento che le spese in campo socio-sanitario non possono essere viste soltanto come "costi da contenere", bensì come investimenti a medio lungo termine.

Approvata la prima Compresa Tecnologica: una pietra miliare nella marcia incalzante della Digital Health

Ma sappiamo esattamente cos'è questa nuova Salute Intelligente? E a che punto siamo col Diabete Digitale?

Summary

FDA approval of the first digital pill formalizes the emergence of very specific areas that make up the "Digital Health" puzzle. In diabetes too. Even in diabetes there is already talk of ingestible devices and we want provide an overview of how new technologies can actually help fight the challenges in managing this disease.

FDA ha autorizzato la prima Pillola Digitale

Nel novembre 2017 la Food and Drug Administration (FDA) ha posto una pietra miliare sul percorso della "Digital Health": è stata approvata Abilify MyCite®, la prima pillola digitale. Si tratta di una compressa che, oltre al farmaco, contiene un sensore in grado di monitorare l'assunzione del medicinale da parte del paziente. È a base di aripiprazolo, uno psicofarmaco usato per la schizofrenia, il disturbo bipolare e la depressione maggiore. È prodotta dall'azienda giapponese Otsuka, in collaborazione con la "Proteus Digital Health" e contiene un "Ingestible Event Marker", un sensore ingeribile che reagisce con i succhi gastrici inviando un segnale a un cerotto posto sul torace del paziente. Il sensore ha le dimensioni di un granello di sabbia ed è composto da rame, magnesio e silicio: in presenza dei fluidi dello stomaco genera un impulso elettrico che viene intercettato dal cerotto toracico, il quale comunica via bluetooth con una app smartphone. La app ha il compito di organizzare le informazioni raccolte e renderle disponibili alle persone autorizzate, come il medico curante o i familiari del paziente, che in questo modo possono verificarne l'aderenza alla terapia (Fig. 1).

Al di là di questo primo utilizzo, questa tecnologia segna un punto di svolta: dalla possibilità di rilevare il farmaco nell'organismo alla somministrazione all'interno del corpo, il passo è scontato.

Che questo sia un fenomeno inarrestabile è evidente anche da una frase contenuta nel comunicato stampa in cui FDA annuncia l'approvazione del farmaco: "è importante notare che nelle informazioni prescrittive di Abilify MyCite® si dichiara che questo trattamento non ha dimostrato di migliorare l'aderenza alla terapia". Questo fa capire la forte determinazione della FDA di voler promuovere, pur con un approccio pionieristico, la confluenza fra tecnologia e farmacologia. Infatti, nello stesso comunicato si sottoli-

Rita Zilich¹,
Nicoletta Musacchio²,
Gaudenzio Stagno³

¹ Partner della Società Mix-x;

² Presidente Nazionale AMD;

³ Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche,
Ospedale "Giovanni XXIII", Gioia Tauro,
ASP di Reggio Calabria

Parole Chiave

Pillola Digitale
Digital Health
Salute Digitale

Indirizzo per la corrispondenza

RITA ZILICH

rita.zilich@mix-x.com

GAUDENZIO STAGNO

gaudenzio.stagno@tin.it



nea: "FDA supporta lo sviluppo e l'utilizzo di nuove tecnologie per i farmaci e si impegna a lavorare con le aziende per capire come le tecnologie possano generare vantaggi per i pazienti e i prescrittori".

Il diabete potrebbe essere fra i primi beneficiari dello sviluppo di pillole digitali

Forse fra non molto in diabetologia, come in tante altre aree terapeutiche in cui è necessaria un'iniezione per somministrare il farmaco, si sentirà parlare della Rani Therapeutic, un'azienda della Silicon Valley fondata da Mir Imran, imprenditore di origini indiane e prolifico inventore di device medicali.

La Rani sta sperimentando un approccio rivoluzionario all'assunzione di farmaci che non possono essere ingeriti, ma solo iniettati, come tutti i medicinali a base proteica, fra cui l'insulina. Imran cominciò a occuparsi di queste tematiche quando si rese conto della spesa astronomica sostenuta negli ultimi 40 anni dalle big pharma nel tentativo di trovare una soluzione alternativa alle iniezioni per le sostanze che non possono entrare in contatto con i succhi gastrici. Tutti i tentativi avevano dato scarsissimi risultati. La Rani, però, a differenza degli approcci precedenti che si erano basati esclusivamente su meccanismi di tipo chimico, decise di affrontare il problema con un approccio ingegneristico e oggi sembra che questa soluzione possa cambiare il destino di milioni di pazienti: è stato realizzato un mini auto-iniettore ingeribile che protegge il farmaco

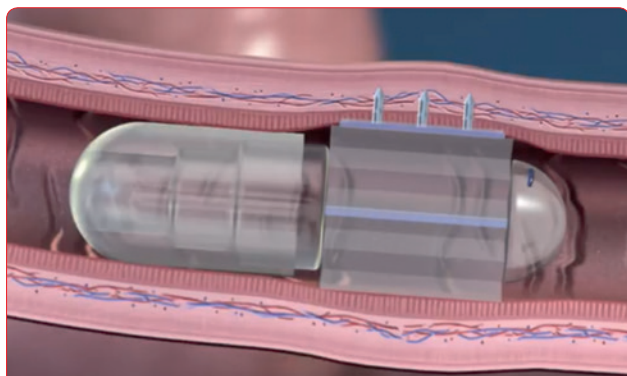


Figura 2.

La pillola-iniettore della Rani Therapeutic (da www.ranitherapeutics.com).

dall'attacco dei fluidi digestivi; quando questo piccolo device raggiunge l'intestino, si gonfia e dei piccoli aghi di materiale bioassorbibile si infilano nella parete intestinale rilasciando il farmaco, senza dolore per il paziente, perché quella zona non ha recettori del dolore (Fig. 2).

Un po' di chiarezza sul significato di Digital Health: una prima formalizzazione istituzionale da parte di FDA

Il concetto di Digital Health, o Salute Digitale, riguarda la sinergia sempre più inscindibile creatasi fra le tecnologie medicali avanzate, l'innovazione e la comunicazione digitale. Pertanto, questo termine è un "contenitore" che raggruppa tecnologie informatiche e di telecomunicazioni che hanno in comune obiettivi di diagnosi, trattamento o monitoraggio delle malattie, di mantenimento della salute e del benessere, e di supporto agli stili di vita sani.

È possibile essere più precisi su quali siano gli ambiti che fanno parte della sfera della salute intelligente? Per ora l'unico ente ad aver espresso delle indicazioni chiare è la FDA, che ha pubblicato questo elenco da interpretare in termini di "criteri di inclusione":

- software con funzioni di Medical Device (SaMD): applicazioni per smartphone e computer con obiettivi diagnostici, di monitoraggio o terapeutici;
- strumenti avanzati di analisi dei dati: sistemi analitici di business intelligence con obiettivi predittivi (analisi della conoscenza contenuta nei dati per estrarre previsioni sul comportamento futuro);
- intelligenza artificiale: dispositivi in grado di imitare il comportamento umano e quelli che apprendono o ragionano con

meccanismi simili a quelli del cervello umano. Riguarda gli strumenti di machine learning, le reti neurali e l'analisi del linguaggio naturale;

- cloud: dispositivi accessibili da internet che forniscano potere computazionale o dati "on demand". In pratica, un insieme di risorse distribuite in rete e condivisibili da più utenti;
- cybersecurity: dispositivi in grado di prevenire accessi non autorizzati alle informazioni gestite dai medical device;
- interoperabilità: dispositivi con ruolo d'interfaccia, che consentono lo scambio d'informazioni da o verso un prodotto medicale;
- Medical Device Data System (MDDS): hardware o software che gestiscano dati di un medical device (visualizzazione, immagazzinamento, conversione di formato ecc.);
- wireless: dispositivi che utilizzino qualsiasi tipologia di comunicazioni "senza fili";
- tecnologie digitali innovative per la salute: dispositivi che incorporino tecnologie di nuova concezione per la Salute Digitale, ovvero tecnologie mai approvate dalla FDA. Alcuni esempi di questa categoria possono essere: realtà virtuale, gaming, dispositivi wireless indossabili o impiantabili connessi a Medical Body Area Network (MBAN).

Questo elenco formale di ciò che è incluso nel complesso puzzle della Digital Health è per ora una delle poche certezze. Il resto è ancora una realtà in divenire, con molti aspetti nebulosi: per esempio, dove ci porterà questa rivoluzione è ancora oggetto di tante speculazioni. Una cosa che accomuna molti degli scenari ipotizzati riguarda la previsione che descrive una medicina del futuro in cui la maggior parte delle attività diagnostiche, prescrittive e di monitoraggio, che oggi ammontano a circa l'80% del tempo di un medico, saranno sostituite dalla tecnologia. Col risultato, però, di amplificare quel 20% rimanente in modo da consentire al medico di gestire la complessità crescente e la molteplicità di domini di expertise necessari, oltre a un numero molto maggiore di pazienti. Con una nuova sinergia uomo-tecnologia che potrebbe catturare il meglio da entrambi. Per superare ciò che afferma Atul Gawande, noto "esperto nella riduzione degli errori": *"Il nostro tentativo di riconoscere e gestire la complessità umana [con modalità umane] causa molti più errori di quelli che previene"*.

La reinvenzione delle procedure autorizzative della FDA

Individuare gli ambiti della Salute Digitale è stato un passo necessario e propedeutico a una mossa ancor più strategica messa in atto dalla FDA: "reinventare il proprio approccio e i processi autorizzativi". Per evitare di inseguire affannosamente un fenomeno che ridefinisce continuamente le regole del gioco, la FDA ha deciso di adoperarsi per orientare lo sviluppo della medicina digitale in modo pragmatico – pur ammettendo che gli

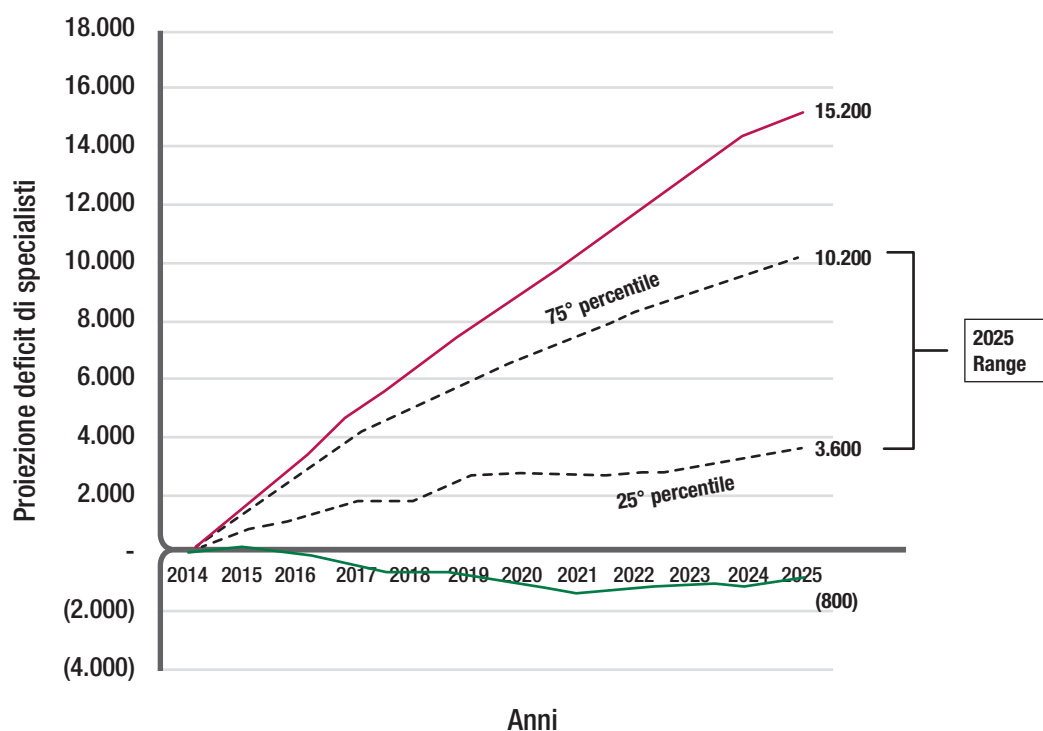


Figura 3.
Proiezione deficit di specialisti negli USA entro il 2025.

scenari futuri per ora possano solo essere immaginati – e per questo è nato il Digital Health Innovation Action Plan. Bakul Patel, direttore del Centro per la Salute Digitale della FDA, ha dichiarato: “FDA si trova a un bivio. E noi dobbiamo riflettere seriamente su ciò che serve davvero per far progredire le terapie digitali. Per poterlo fare, dobbiamo accreditare le entità più appropriate: persone, aziende e prodotti”. Queste affermazioni sintetiche condensano un po’ tutta la nuova strategia: concentrarsi sugli attori piuttosto che sui prodotti finali, selezionando degli “sviluppatori certificati” o Certified Developers. L’impegno si focalizzerà sul processo di selezione di entità di fiducia – aziende e prodotti – che, dopo le opportune verifiche e validazioni attuate nell’ambito del Precertification Pilot Program – PreCert –, verranno classificate come affidabili. Le entità certificate lavoreranno poi con una sorta di corsia preferenziale, dove non sarà necessario reiterare tutti i controlli per ogni nuovo componente rilasciato. Il risultato dovrà essere la velocizzazione dei processi autorizzativi e la tempestività d’immissione sul mercato di nuovi dispositivi. È una strategia che consente di trovare un compromesso fra la necessaria burocrazia di un ente regolatore, che deve ridurre al massimo i rischi per i pazienti, e il ritmo incalzante delle nuove scoperte tecnologiche, con cui è

impossibile stare al passo se si applicano logiche e procedure pensate per un contesto che appartiene al passato.

È indiscutibile il ruolo da apripista degli USA su tutto ciò che riguarda lo sviluppo tecnologico: si sta tracciando una nuova strada e i cambiamenti messi in atto verranno sicuramente ripresi dagli altri enti internazionali.

Tutto si basa sui Dati

Nonostante le molteplici sfaccettature del prodotto salute, l’efficacia dei nuovi scenari verrà determinata dal ruolo che i leader responsabili del cambiamento attribuiranno ai Dati nell’intero ecosistema della Salute Digitale. L’importanza, anzi la preziosità, dei Dati è ormai chiara a tutti: è evidente lo sforzo messo in atto dalle entità più disparate per raccogliere tutte le informazioni possibili su individui, comunità e popolazioni. La vera sfida nella creazione di un nuovo sistema salute che renda concrete le potenzialità della digitalizzazione risiede in due aspetti: uno tecnologico e l’altro di business. La tecnologia non ha ancora risolto il problema dell’integrazione delle informazioni: i Dati hanno standard di codifica e interfaccia diversi e “parlano lingue diverse”. Ci sono poi gli interessi economici: è evidente che in questa nuova

Tabella I. Come le tecnologie digitali potrebbero aiutarci a fronteggiare le sfide tuttora presenti nella patologia diabetica.

Nuove tecnologie →	Glucometri connessi al cloud	Telemedicina
Sfide della diabetologia ↓	<i>Impatto positivo sulla sfida della diabetologia</i>	<i>Impatto positivo sulla sfida della diabetologia</i>
Diminuzione rapporto medici/pazienti	La possibilità di condividere automaticamente le informazioni e l'uso di algoritmi predittivi e cruscotti di visualizzazione renderanno più efficiente il lavoro del medico, attenuando il problema della diminuzione di specialisti	La disponibilità di medici non sarà più limitata solo all'area raggiungibile fisicamente dal paziente
Barriere geografiche accesso alle cure		Superamento delle barriere geografiche
Carico del diabete per il paziente		
Carico del diabete per il medico	Possibile criticità: la gestione di questi dati aumenterà il carico per il medico?	Forte potenziale di riduzione del lavoro amministrativo per il medico
Costi per il sistema sanitario	Non vi sono ancora studi che quantificano le riduzioni di costi, ma è un'area di forte interesse per i potenziali risparmi. Possibile criticità: l'integrazione con la cartella elettronica	Forte potenziale di riduzione costi
Peggioramento della glicata media	Qualche studio evidenzia il collegamento fra questa tecnologia e il miglioramento degli outcome glicemici	Una meta-analisi su 29 articoli ha evidenziato moderati miglioramenti

Piattaforme di integrazione dati	Programmi di prevenzione DM2	App mobile con validazione clinica	Social media
<i>Impatto positivo sulla sfida della diabetologia</i>	<i>Impatto positivo sulla sfida della diabetologia</i>	<i>Impatto positivo sulla sfida della diabetologia</i>	
			Il Pew Research Center riporta che il 23% delle persone con patologie croniche trovano supporto medico online, rispetto al 15% di quelli che non hanno malattie croniche ⁷
Non vi sono studi a supporto, ma si intuisce che standardizzare le modalità d'invio e scaricamento dati faciliterà il paziente (le percentuali di pazienti che effettivamente condividono i dati dei glucometri sono ancora molto basse, anche per le difficoltà tecniche ⁸)			Uno studio sui più importanti gruppi Facebook sul diabete ha evidenziato che 2/3 dei post vengono condivisi ⁹ . Un'altra analisi ha rilevato che il 65% dei pazienti erano molto interessati a discutere online della loro patologia ¹⁰
Come per i pazienti, anche i medici possono essere ostacolati dalla presenza di tecnologie diverse di scarico, accesso e ritrovamento dei dati dei pazienti. La semplificazione tecnologica delle piattaforme di gestione standardizzata dei dati potrà alleggerire le attività del medico		App come WellDoc's Bluestar consentono al medico di essere più efficiente nell'analisi dei dati dei glucometri ¹¹ . Inoltre, cominciano a essere disponibili dei sistemi di supporto alle decisioni che mettono a disposizione report sul paziente e rendono più veloci le decisioni del medico	
Uno studio ha calcolato i costi per paziente dei programmi di counseling per la prevenzione complicanze: 1.400 \$ se fatti di persona e circa 300 \$ se fatti su gruppi di pazienti ¹² . La digitalizzazione, se accettata per questo tipo di servizio, diminuirebbe drasticamente queste cifre		Uno studio su WellDoc Bluestar ha dimostrato che l'utilizzo di app di questo tipo ha ridotto del 58% le ospedalizzazioni e le visite in PS ¹³ . È uno studio piccolo, ma con risultati così importanti da far ipotizzare forti riduzioni di costi su larga scala	
Vi sono ancora pochi studi, ma si pensa che le tecnologie che aumentano la consapevolezza del paziente sul proprio andamento glicemico – per una gestione semplice e un facile accesso ai dati – dovrebbero migliorare gli outcome clinici	Qualche primo esempio di programmi digitali di prevenzione delle complicanze ha dato buoni risultati, come riduzione del peso e miglioramento della glicata da parte dei pazienti partecipanti. Non è chiaro se questi programmi potranno anche aiutare la riduzione nell'incidenza del diabete 2	Uno studio recente ha dimostrato che il coaching sul comportamento insieme ai dati individuali del paziente analizzati con il medico, possono produrre forti miglioramenti sul controllo glicemico	In teoria, un maggior accesso alle informazioni incoraggia comportamenti più virtuosi e migliori outcome clinici. Nonostante i dati a supporto di questa teoria siano ancora scarsi, è dimostrato che l'uso dei social media aiuta la perdita di peso e la cessazione del fumo ^{14 15}

prateria si stanno ponendo le basi per una competitività futura; i tentativi di colonizzazione sono molteplici, con colossi che cercano sinergie mettendo a fattor comune risorse e competenze per sperimentare servizi e modelli che stanno inventando il futuro della medicina. Un esempio fra tanti, ma emblematico, è l'aggregazione di Duke University, Stanford Medicine e Verily (un'azienda posseduta da Google che opera nell'healthcare): nel 2017 hanno lanciato il Baseline Study, studio osservazionale che intende analizzare 10.000 individui, che verranno seguiti per 4 anni, raccogliendo tutte le informazioni possibili, a 360°: dati clinici, molecolari, da imaging, da sensoristica, self-reported, comportamentali, psicologici e ambientali. Il motto di Verily-Google è: *“Abbiamo mappato il mondo. Ora mapperemo la salute umana”*.

La trasformazione dei trial clinici

Gli studi clinici controllati e randomizzati sono considerati il gold standard della ricerca medica, ma la digitalizzazione potrebbe superare molte delle loro oggettive limitazioni, fra cui le popolazioni limitate di pazienti, i costi e le tempistiche elevati e l'impossibilità di praticare interventi su ampie fasce di popolazione. Questi ostacoli sono diventati particolarmente critici in un'era dove l'orientamento alle terapie personalizzate richiede necessariamente una miglior comprensione del singolo individuo. Esistono già importanti iniziative che cercano di superare gli studi di controllo randomizzati, in cui si cerca di integrare la tecnologia più moderna nei diversi step del processo. Le nuove modalità riguardano il reclutamento online dei soggetti, l'inclusione di molti soggetti non tradizionali, l'utilizzo di dispositivi e applicazioni smartphone e il monitoraggio in tempo reale degli effettivi comportamenti delle persone.

Un'importante iniziativa al riguardo è la Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI), un'organizzazione con partnership fra settore pubblico e privato, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità e l'efficienza dei trial clinici. Vi sono più di 80 partecipanti, fra cui importantissime istituzioni – come il National Institute of Health statunitense (NIH), la FDA, i centri Medicare e Medicaid –, le aziende farmaceutiche, di biotech e di device, le associazioni dei pazienti e le istituzioni accademiche.

I miglioramenti che si potrebbero ottenere con la digitalizzazione del diabete

Si può già parlare di “Diabete Digitale”? La diabetologia, avendo già da tempo integrato i dispositivi tecnologici e la cultura del dato nella pratica clinica, sembra essere in prima fila per potersi avvantaggiare di questo progresso. È così?

Proviamo a rispondere secondo la prospettiva proposta da una pubblicazione che confronta le sfide tutt'ora presenti per questa patologia e cerca di capire come ognuna di esse possa trarre concreti benefici dalla digitalizzazione ¹.

Le sfide della patologia diabetica

Progressiva diminuzione nel rapporto n. medici/n. pazienti

Si prevede che entro il 2025 in Europa le persone con diabete avranno un incremento di + 20%. Entro quella data non vi sarà però una crescita proporzionale nel numero di medici. Una proiezione dell'Association of American Medical Colleges stima che nel 2025 la carenza di medici specialisti negli USA sarà fra i 37.400 e i 60.300, mentre quella dei medici di medicina generale è stimata fra le 14.900 e le 35.600 unità ² (Fig. 3).

Barriere geografiche di accesso alle cure

Oltre alle difficoltà attuali, la progressiva carenza di medici sarà ancora più sentita nelle aree rurali o nei piccoli centri.

Il carico del diabete per il paziente

Nessun'altra patologia oltre al diabete prevede che il paziente si autosomministri un farmaco che potrebbe essere letale. I bambini e gli adulti con diabete tipo 1 sono più soggetti all'insorgenza di ipoglicemie, con un episodio ogni 8 giorni e un'ipoglicemia grave in media ogni 10 mesi; nel caso di diabete tipo 2 (DM2) le ipoglicemie si riducono a un episodio ogni 3 settimane, con uno grave ogni 3 anni ³. Il diabete prevede inoltre un impegno specifico per molti pazienti per il monitoraggio della glicemia e per il counting dei carboidrati: uno studio ⁴ ha stimato che il paziente diabetico dedica mediamente 58' al giorno per l'autocura. Per una persona che convive 50 anni col diabete significa dedicare 2 anni solo all'autocura.

Il carico della gestione del diabete per il medico

Le dinamiche nella gestione di questa patologia fanno sì che il medico debba prendere decisioni terapeutiche con informazioni sull'andamento della glicemia del paziente spesso insufficienti, con pochissimo tempo a disposizione e quindi anche nell'impossibilità di approfondire aspetti chiave per poter personalizzare la terapia.

I costi per il sistema sanitario

Mediamente un paziente diabetico ha dei costi diretti medi di € 2.589 all'anno (senza contare il materiale per l'autocontrollo e per la somministrazione dell'insulina). Questa cifra rappresenta il 54% in più rispetto alla spesa sostenuta per ogni persona senza diabete di pari sesso ed età, seguita dallo stesso medico di medicina generale. Il costo dell'assistenza farmaceutica per i diabetici è dell'81% in più e quello per i ricoveri è del 43% maggiore. Fonte osservatorio ARNO ⁵.

Peggioramento della glicata

Un recente sondaggio del governo americano – National Health and Nutrition Examination Survey – evidenzia che solo il 50% circa dei pazienti diabetici raggiunge target di HbA_{1c} < 7,0%, e

ben 1 paziente su 7 ha livelli di HbA_{1c} > 9,0%. I dati mostrano un peggioramento rispetto ai risultati ottenuti negli anni precedenti⁶.

Le nuove tecnologie digitali

Glucometri connessi al cloud

Device che trasmettono automaticamente in rete i dati di lettura della glicemia.

Telemedicina

Servizi in cui pazienti e operatori sanitari si scambiano le informazioni attraverso canali elettronici.

Piattaforme di integrazione dati

Sistemi che mettono insieme i dati provenienti da glucometri di diverse tipologie, pompe insuliniche, fitness tracker e creano report standardizzati.

Programmi di prevenzione del DM2

Cominciano a essere disponibili alcuni esempi di programmi digitali di prevenzione del diabete (ad es. Omada Health's Prevent, Canary Health's Virtual Lifestyle Management). Si focalizzano sui corretti stili di vita per ridurre il rischio di sviluppare il DM2.

App mobile clinicamente approvate

Per ora sono applicazioni che consentono solo di immagazzinare manualmente dati glicemici sull'assunzione di cibo e la somministrazione d'insulina. Possono essere piuttosto pesanti da utilizzare per il paziente e offrono poco valore aggiunto in cambio dell'impegno. C'è un'eccezione, WellDoc's BlueStar, l'unico software approvato dalla FDA che fornisce real time coaching, oltre a contenuti educativi e motivazionali per i pazienti affetti da DM2.

Social media

Strumenti che abilitano la comunicazione paritetica: ad esempio blog, podcast, forum, Facebook, Twitter.

Abbiamo riassunto nella Tabella I come le tecnologie digitali potrebbero aiutarci a superare le sfide tuttora presenti nella gestione della patologia diabetica.

Bibliografia

- 1 Iyengar V, Wolf A, Brown A, et al. *Challenges in diabetes care: can digital health help address them?* Clinical Diabetes 2016;34:133-41.
- 2 IHS Inc. *The complexities of physician supply and demand 2016 update: projections from 2014 to 2025. Prepared for the Association of American Medical Colleges.* Washington, DC: Association of American Medical Colleges 2016. Available from www.aamc.org/download/458082/data/2016_complexities_of_supply_and_demand_projections.pdf.
- 3 www.diabete.com/ipoglicemia-cause-tipi-rischi.
- 4 Safford MM, Russell L, Suh DC, et al. *How much time do patients with diabetes spend on self-care?* J Am Board Fam Pract 2005;18:262-70.
- 5 www.portalediabete.org/esperienze/il-diabete-da-una-prospettiva/1538-la-pandemia-del-diabete.
- 6 Kiefer MM, Silverman, JB, Young BA, et al. *National patterns in diabetes screening: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2012.* J Gen Intern Med 2015;30:612-8.
- 7 Fox S. *Peer-to-peer health care.* Available from: www.pewinternet.org/2011/02/28/peer-to-peer-health-care-2.
- 8 Look H. *#WeAreNotWaiting: the (not so?) brief story of Tidepool.* Available from: <http://sixuntilme.com/wp/2015/01/19/wearenot-waiting-brief-story-tidepool>.
- 9 Greene JA, Choudhry NK, Kilabuk E, et al. *Online social networking by patients with diabetes: a qualitative evaluation of communication with Facebook.* J Gen Intern Med 2011;26:287-92.
- 10 Shaw R, Johnson CM. *Health information seeking and social media use on the Internet among people with diabetes.* Online J Public Health Inform 2011;3:10.
- 11 Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, et al. *Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control.* Diabetes Care 2011;34:1934-42.
- 12 Anderson J, Riley M, Everette TD. *How proven primary prevention can stop diabetes.* Clin Diabetes 2012;30:76-9.
- 13 Greene JA, Choudhry NK, Kilabuk E, et al. *Online social networking by patients with diabetes: a qualitative evaluation of communication with Facebook.* J Gen Intern Med 2011;26:287-92.
- 14 Rocheleau M, Sadasivam S, Baquis K, et al. *An observational study of social and emotional support in smoking cessation Twitter accounts: content analysis of tweets.* J Med Internet Res 2015;17:e18.
- 15 Napolitano MA, Hayes S, Bennett GG, et al. *Using Facebook and text messaging to deliver a weightloss program to college students.* Obesity 2013;21:25-31.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Come funziona la prima Pillola Digitale (Abilify Mycite®) approvata dalla FDA?

- È un sensore ingeribile dotato di piccoli aghi che vengono guidati tramite una app smartphone con cui è possibile verificare la presenza del farmaco nello stomaco
- È un sensore ingeribile dotato di piccoli aghi che rilevano la presenza del farmaco nello stomaco e inviano in rete l'informazione rilevata
- È un sensore ingeribile comandato tramite una app smartphone con cui è possibile attivare il rilascio di un farmaco nello stomaco
- È un sensore ingeribile che reagisce con i succhi gastrici inviando un segnale a un cerotto posto sul torace del paziente, che comunica con una app smartphone

Come funziona il device ingeribile che sta sperimentando la Rani Therapeutic e che potrebbe essere utilizzato in futuro anche per il diabete?

- È un mini auto-iniettore ingeribile che, quando raggiunge l'intestino, si gonfia e dei piccoli aghi di materiale bioassorbibile si infilano nella parete intestinale rilasciando il farmaco
- È un mini auto-iniettore ingeribile che viene comandato tramite una app smartphone, la quale comunica con l'iniettore via connessione wireless
- È un mini auto-iniettore ingeribile con dei piccoli aghi che rilasciano il farmaco. Il tutto viene poi espulso per via intestinale
- È un mini auto-iniettore ingeribile che rilascia il farmaco quando raggiunge l'intestino

Fra i "criteri di inclusione" di ciò che è considerato parte della Digital Health secondo la FDA, i dispositivi d'intelligenza artificiale sono definiti come:

- dispositivi intelligenti in grado di complementare o sostituire le decisioni umane
- dispositivi in grado di apprendere dal cervello umano e poi funzionare autonomamente
- dispositivi intelligenti in grado di automatizzare le decisioni
- dispositivi in grado di imitare il comportamento umano e dispositivi che apprendono o ragionano con meccanismi simili a quelli del cervello umano

Le nuove modalità con le quali si cerca di superare le limitazioni dei trial clinici controllati e randomizzati riguardano i seguenti aspetti:

- il reclutamento online dei soggetti, l'inclusione di molti soggetti non tradizionali, l'utilizzo di dispositivi e applicazioni smartphone e il monitoraggio in tempo reale degli effettivi comportamenti delle persone
- il reclutamento online dei soggetti, l'utilizzo di sensori elettronici e di algoritmi matematici per l'analisi dei dati
- il reclutamento online dei soggetti e l'analisi dei real world data con l'intelligenza artificiale
- il reclutamento online dei soggetti, l'innovazione tecnologica e i dati genetici

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Piede diabetico e medicazioni avanzate

Antonino Grasso

Professore Aggregato e Ricercatore

Università di Catania

Responsabile Sezione di Vulnologia

Struttura Complessa di Chirurgia Vascolare
e Centro Trapianti

Parole Chiave

Piede Diabetico

Medicazioni Avanzate

Prevenzione del Piede Diabetico

Riassunto

Il piede diabetico è una patologia multifattoriale che necessita di un approccio terapeutico multidisciplinare integrato. Accanto a provvedimenti di carattere locale, dedicati alle localizzazioni d'organo della patologia, è necessario gestire sia le condizioni a monte che hanno determinato la patologia a livello del piede, sia le condizioni sistemiche del paziente, gravate da una importante comorbilità. La terapia del piede diabetico non si esaurisce con la gestione della fase acuta, ma deve prendersi carico sia della fase di induzione, pre-ulcerativa, con interventi volti a prevenire l'evoluzione della patologia, sia della fase cronica, con adeguati interventi ortesico-riabilitativi e un programma di follow-up. Nella fase acuta ulcerativa la rivascolarizzazione, la terapia chirurgica e lo scarico rappresentano i cardini della terapia, associati alla cura locale delle lesioni e alla cura delle condizioni sistemiche concomitanti. Questo approccio multidisciplinare integrato necessita di personale altamente qualificato a motivo della gravità della patologia e della complessità dei pazienti. Nonostante la evidente complessità della patologia, una volta che si riesce ad attuare un programma terapeutico idoneo, i risultati saranno confortanti, riuscendo a prevenire l'amputazione maggiore in più del 90% dei casi.

Il piede diabetico

Il piede diabetico è definito come *infezione, ulcerazione o distruzione dei tessuti profondi con neuropatia associata e/o malattia arteriosa periferica dell'estremità inferiore di persone con diabete*.

Secondo il *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico* (2003), se si vuole estendere la definizione a tutti quei soggetti diabetici che sono a rischio di ulcerazione, si può definire come un *piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica*. Ottenere dati precisi sull'incidenza e la prevalenza a livello globale è piuttosto difficile in quanto la maggior parte degli studi riguarda popolazioni selezionate. Nonostante ciò viene stimato che il rischio (lifetime risk) tra le persone diabetiche di avere un'ulcera al piede varia dal 15 al 25%. Considerato che il problema più rilevante legato a un'ulcera del piede nei diabetici è il rischio di un'amputazione, vi è un consenso generale sul fatto che l'85% di tutte le amputazioni è preceduto da un'ulcera e che il 70% di tutte le amputazioni che vengono eseguite è effettuato su persone con diabete. Ogni anno oltre un milione di persone con diabete subisce un'amputazione a livello degli arti inferiori e l'incidenza delle amputazioni maggiori risulta essere di 0,5-5 per 1.000 diabetici. In generale i pazienti affetti da diabete hanno presentato un rischio di amputazione 20,3 volte superiore ai soggetti non diabetici. I costi totali del piede diabetico sono molto alti sia per le guarigioni a lungo termine sia per quelle a breve termine e aumentano a seconda della gravità del-

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONINO GRASSO

grasnin@hotmail.com

la lesione. Essi sono influenzati dagli interventi preventivi, dalle strategie di management per accorciare i tempi di guarigione e dalle cure necessarie per la riabilitazione post-amputazione. Secondo alcuni studi i costi principali riguardano i piedi diabetici infetti guariti dopo un'amputazione e sono relativi principalmente a trattamenti topici. Le complicazioni ai piedi hanno un notevole impatto sulla qualità della vita e il benessere delle persone con diabete. È stato dimostrato che il rischio di amputazione è maggiore nelle persone che vivono da sole, senza amici e parenti, nelle persone che sono scarsamente istruite e di bassa classe socio-economica. Un'amputazione compromette gravemente la qualità di vita del paziente: molti perdono la propria autonomia, non conducono più una vita sociale attiva e sono più soggetti alla depressione. Le ulcere del piede diabetico hanno un grande effetto sulla qualità di vita e negli ultimi anni è cresciuta la consapevolezza che i fattori psicologici possono avere un notevole impatto sull'efficacia della prevenzione e del trattamento. Le possibilità riabilitative e il recupero dell'autonomia dopo un'amputazione minore sono molto differenti rispetto a quelle maggiori.

Fisiopatologia del piede diabetico

Le lesioni ulcerative del piede rappresentano la più comune conseguenza della neuropatia (sensoriale, motoria e autonoma) e arteriopatia periferica. In aggiunta alle ulcere esclusivamente neuropatiche o esclusivamente ischemiche, vi è un gruppo eterogeneo di ulcere con genesi neuro-ischemica. Le ulcere del piede di solito sono il risultato di una combinazione di fattori come aumento dello stress biomeccanico, ridotta perfusione cutanea, perdita delle sensazioni di protezione e traumi esterni. I traumi correlati alle calzature sono gli eventi più frequenti che fanno precipitare l'ulcera. Secondo il *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico*, l'ulcera può verificarsi in qualsiasi parte del piede: circa il 50% si colloca sulla faccia plantare (incluso l'alluce), mentre la metà rimanente nelle altre aree. Un ruolo fondamentale nel piede diabetico spetta anche alle infezioni, che complicano il quadro di lesioni neuropatiche e/o vascolari, conferendo loro maggior gravità e rientrando quindi tra le cause principali dell'amputazione. Per quanto riguarda la neuropatia (sensitiva, motoria, autonoma) la diagnosi prevede un attento esame neurologico dei piedi. I parametri che devono essere considerati sono stati stabiliti nella *Consensus Conference of San Antonio* (1988):

- sintomi/segni (score clinici neurodiabetologici);
- esame obiettivo;
- test quantitativi della sensibilità;
- test per il sistema nervoso vegetativo;
- elettrofisiologia.

Per ciò che riguarda invece la vasculopatia diabetica le caratteristiche istologiche dell'arteriopatia ostruttiva periferica nei diabetici non differiscono sostanzialmente rispetto all'arteriopatia

della popolazione non diabetica: placche di lipidi e altre sostanze restringono il lume del vaso. Sono molto diverse invece le caratteristiche cliniche: nei diabetici l'arteriopatia è più frequente, precoce, rapidamente progressiva, non risparmia le donne, anche in età fertile e interessa prevalentemente le arterie sotto il ginocchio. L'espressione topografica della patologia è tipicamente polidistrettuale e coinvolge, frequentemente, più distretti vascolari (coronarie, carotidi, arterie degli arti) nello stesso paziente. A livello degli arti inferiori possono essere osservate stenosi e occlusioni multiple lungo l'asse vascolare e le lesioni sono spesso bilaterali. In genere i distretti interessati dall'ostruzione aterosclerotica sono quelli più periferici: l'arteria poplitea e le arterie tibiali, mentre almeno un'arteria del piede può risultare, in genere, risparmiata dalla degenerazione aterosclerotica. Il circolo collaterale è spesso coinvolto ed è scarsamente funzionale. Questa condizione comporta il fatto che l'ostruzione aterosclerotica dei rami di divisione dell'arteria poplitea sia sufficiente a determinare una condizione di ischemia critica del piede. Una caratteristica tipica della vasculopatia diabetica è spesso la mancanza del sintomo più precoce dell'arteriopatia periferica: la claudicatio.

La diagnosi di vasculopatia si basa sostanzialmente sulla valutazione clinica e sull'esecuzione di esami in prima istanza non invasivi. In particolare la misurazione dell'indice di pressione caviglia-braccio (ABI) (Tab. I).

La valutazione dell'ABI ha dimostrato di avere elevato potere diagnostico con una sensibilità del 95% e una specificità del 100% nell'individuazione della vasculopatia periferica. La metodica non invasiva gold-standard è l'ecoDoppler. Questo esame fornisce una localizzazione della sede delle steno-ostruzioni. Nei diabetici però la frequentissima presenza di ostruzioni nell'asse infrapopliteo necessita di una valutazione accurata del run-off: la pervietà dei vasi periferici alla caviglia e dell'arcata plantare è indispensabile per stabilire l'estensione della malattia occlusiva e la scelta della metodica di rivascolarizzazione più idonea. L'ecoDoppler perde di accuratezza nei vasi della gamba quando essi sono calcifici, come spesso si riscontra nei diabetici. Attualmente solo con strumenti moderni molto sofisticati si è in grado di valutare le arterie alla caviglia e l'arcata plantare. Sono considerate indagini diagnostiche vascolari di eccellenza immagini ottenute con angio-TAC o angio-RM. Le procedure va-

Tabella I. Valori dell'ABI.

ABI	Classificazione
$1,00 < ABI < 1,3$	ABI normale
$0,99 > ABI > 0,90$	Sospetta arteriopatia
$0,89 > ABI > 0,50$	Arteriopatia moderata
$ABI < 0,49$	Arteriopatia severa
$ABI > 1,3$	Probabile calcificazione delle pareti arteriose

scolari, endoluminali o chirurgiche, sono in grado di ripristinare un flusso diretto arterioso laddove questo è interrotto o significativamente diminuito. Il trattamento endovascolare o chirurgico classico (by pass) si è dimostrato essere l'unico trattamento in grado di diminuire significativamente il numero di amputazioni maggiori, indiscutibile indicazione alla rivascularizzare in presenza di un'ulcera del piede. Trattamenti con farmaci vasodilatatori (prostanoidi), ossigenoterapia iperbarica, stimolatori epidurali, ozonoterapia rappresentano terapie adiuvanti aggiuntive con specifiche indicazioni ma non sono trattamenti sostitutivi della rivascularizzazione diretta. Concetto indispensabile per chi si occupa di piede diabetico: la rivascularizzazione è indispensabile per curare il piede ma non è sufficiente per guarirlo: se ci si limita a rivascularizzare e non ci si prende cura dell'ulcera quel piede rivascularizzato potrà anche andare perso.

Complicanza importante del piede diabetico è l'infezione che si instaura nella maggior parte dei casi su un'ulcera aperta da molto tempo e non adeguatamente curata. È possibile, sulla base delle caratteristiche di gravità distinguere due tipi di lesioni infette:

- piede diabetico acuto;
- piede diabetico cronico.

Quadri di piede acuto sono:

- l'ascesso;
- la fascite necrotizzante;
- la gangrena umida.

In questi casi si parla di piede acuto perché il ritardo nell'intervento chirurgico di bonifica permette all'infezione di proseguire nella distruzione tissutale con la conseguenza di amputazioni sempre più prossimali quanto più l'intervento è ritardato fino a compromettere la sopravvivenza dell'arto. La gangrena è forse il quadro clinico più noto nel diabetico. La gangrena è una necrosi a tutto spessore compreso l'osso di una parte del piede. La prevalenza di lesioni gangrenose è molto frequente sia nell'avampiede che nel mesopiede. L'infezione è in grado di produrre ischemia. Una localizzazione molto frequente e sfavorevole per la guarigione è il calcagno. Quando si approfonda fino all'osso, l'infezione del calcagno lascia poche possibilità di riparazione conservativa. La gangrena può presentarsi come secca o umida.

Mentre la gangrena secca è un'urgenza relativa, la gangrena umida o gassosa è una urgenza assoluta. La gangrena umida è dovuta alla sovrainfezione estesa in profondità di una lesione primitivamente sterile o con infezione superficiale (Figg. 1-3).

La prognosi di una ulcera infetta nei pazienti diabetici è grandemente peggiorata dalla coesistenza di arteriopatia occlusiva che, in assenza di rivascularizzazione, non consente la guarigione della ferita chirurgica quand'anche si sia intervenuti tempestivamente. Questo però non deve impedire l'urgenza nel debridement chirurgico: si dovrà programmare la rivascularizzazione a stretto giro di debridement. Una forma di gangrena a prognosi particolarmente grave è la gangrena gassosa, sostenuta da germi anaerobi generalmente però con presenza di germi aerobi

vari. Esiste poi l'infezione cronica che, in quanto meno "eclatante" rispetto alla precedente, risulta molto subdola, poiché può, se sottovalutata o non correttamente trattata, trasformarsi nelle due precedenti. Il mantenimento di un'ulcera aperta per molto tempo è il principale fattore di rischio per ulteriore sovrainfezione e per approfondimento della stessa fino all'osso o per il trasformarsi in un'infezione compartimentale. Il quadro più frequente di infezione cronica è l'osteomielite che insorge su un'ulcera aperta da molto tempo e che è la causa per cui l'ulcera non guarisce. È una frequente complicanza del piede diabetico, spesso sottovalutata, di difficile approccio diagnostico e di non univoco approccio terapeutico. La terapia dell'osteomielite può essere antibiotica e/o chirurgica.

Trattamento dell'infezione

Prevede quattro momenti fondamentali:

- *diagnosi* essenzialmente clinica dell'infezione;
- *valutazione* dell'interessamento osseo mediante RX;
- *terapia antibiotica* sistemica;
- *antisettici* locali previo accurato debridement.

Gli ascessi e raccolte profonde vengono trattate con:

- drenaggio dell' ascesso asportazione dei tessuti necrotici;
- primo e unico passaggio con acqua ossigenata;
- lavaggio con iodopovidone;
- lavaggio con fisiologica (non indispensabile al primo intervento in quanto lo iodio lasciato in loco agirebbe per un tempo maggiore);



Figura 1.

Gangrena profonda del calcagno.



Figura 2.
Gangrena secca del 1° e del 4° dito.

- garze allo iodopovidone/medicazioni all'argento/garze alla clorexidina;
- nei tragitti fistolosi si ottiene una buona detersione utilizzando idrogel;
- medicazione necessariamente effettuata una volta al dì.

In caso di osteomielite è necessario:

- intervento chirurgico di pulizia locale;
- medicazione con garze alla clorexidina o iodopovidone;
- cambio medicazione quotidiano.

Nelle infezioni superficiali si devono:

- asportare i tessuti necrotici;
- medicare con garze alla clorexidina o iodopovidone;
- cambiare medicazione quotidianamente.



Figura 3.
Quadro di gangrena infetta del calcagno.

Scelta dell'antibiotico

Nella cura delle infezioni del piede diabetico si preferisce rivolgersi all'antibioticoterapia sistemica rispetto a quella locale in quanto quest'ultima risulta spesso inefficace a causa della frequenza dei fenomeni di sensibilizzazione e di resistenza e per l'alta frequenza di disseminazione ematica di alcuni batteri. Nel caso delle osteomieliti, in particolare, la terapia dovrebbe essere protratta fino alla scomparsa dei segni radiologici di localizzazione infettiva, con una durata stimabile dai due ai sei mesi continuativi.

Gestione del piede diabetico

La complessità del paziente diabetico richiede un'assistenza con un team multidisciplinare: diabetologo, medico di medicina generale, infermiere, educatore, tecnico ortopedico, podologo, chirurgo vascolare, specialista nel trattamento delle infezioni, dermatologo, radiologo, dietista, ortopedico, tutti professionisti che contribuiscono al raggiungimento degli obiettivi.

È necessario che le cure si facciano sia in un centro specializzato che presso il domicilio.

Approccio per la gestione del piede diabetico

La valutazione della lesione: natura; posizione; tipi di tessuti presenti percentuale dell'area della lesione coperta da ogni tipo di tessuto/colore; presenza, quantità, colore di essudato; cute perilesionale ed eventuali macerazioni; eritema.

Particolare attenzione bisogna rivolgere ad alcuni segni clinici:

- **Dolore.** Presenza e natura, localizzazione e livello di dolore. Il dolore correlato al cambio di medicazione può essere ridotto al minimo facendo attenzione alla tecnica di cambio della medicazione e utilizzando medicazioni che non aderiscono e sono facili da rimuovere.
- **Edema.** Se presente, può aumentare il rischio di danni alla pelle provocati da adesivi o fissativi delle medicazioni.

- **Odore.** Sgradevole, dovuto alla putrefazione del tessuto necrotico o a un'infezione. Le medicazioni in carbone possono essere utilizzate per assorbire gli odori. La reazione locale dell'ospite all'infezione si esplica con la produzione di essudato e con segni di flogosi perilesionale. L'essudato sarà purulento se sostenuto da germi quali stafilococco, escherichia, pseudomonas, streptococco, oppure putrido e maleodorante se sostenuto da germi misti gram-positivi e gram-negativi, oppure ancora putrido, necrotico e fortemente maleodorante se sostenuto da germi anaerobi.

Medicazioni

Nella gestione dell'ulcera è di fondamentale importanza l'uso appropriato di medicazioni avanzate. Di conseguenza, la scelta della medicazione per le ulcere del piede diabetico deve essere basata sulla valutazione approfondita e sulla considerazione degli obiettivi di trattamento complessivi e del livello di essudato. Altri fattori che possono influenzare la scelta della medicazione sono profondità della lesione, uso di dispositivi di protezione/offloading (ad esempio, la medicazione deve essere sottile per evitare di aggiungere pressione), allergie/sensibilità, disponibilità e considerazioni economiche. Per ottenere tutto questo ci si chiede cosa si debba fare, come e con cosa dobbiamo medicare una ferita sterile ben vascularizzata per condurre nel più breve tempo possibile alla *restitutio ad integrum et ad functionem*. Le medicazioni che interagiscono con la lesione ulcerativa hanno lo scopo di creare un ambiente idoneo all'accelerazione del processo di riparazione tissutale, pertanto devono :

- ottenere una adesione selettiva alla cute perilesionale, ma non al letto della lesione;
- creare un ambiente umido al di sotto della medicazione;
- rendere possibile lo scambio gassoso verso l'esterno prevenendo la macerazione dei tessuti;
- sfruttare le proprietà dell'essudato a vantaggio della guarigione.

Le ulcere del piede diabetico si comportano come ulcere croniche, bloccate in una determinata fase del processo riparativo, a causa di un prolungamento della fase di infiammazione, di una ridotta neoangiogenesi, di una ridotta sintesi di collagene, di aumentati livelli di proteinasi e della compromissione della funzionalità macrofagica. Dopo aver adeguatamente trattato l'infezione, rivascolarizzato se presente ischemia critica e corretto eventuali ipercarichi, occorre rendere acuta una lesione cronica con la terapia locale più opportuna. L'accumulo di tessuti non vitali (batteri, cellule desquamate, fibrina, detriti) può soffocare la crescita di tessuto sano: l'eliminazione con uno sbrigliamento di questo materiale che grava sul tessuto vitale consente di creare un ambiente che permette la guarigione. Il debridement trasforma quindi una ulcera cronica in una ulcera acuta. Il debridement può essere chirurgico, meccanico, enzimatico e autolitico. Lo sbrigliamento chirurgico deve essere condotto da personale esperto e preparato.

Per debridement meccanico si intende il vigoroso strofinamen-

to con garza della superficie dell'ulcera descritto all'epoca da Trueta in una pubblicazione sul trattamento delle ferite valida per molti versi anche oggi.

Il debridement può essere eseguito con metodica enzimatica utilizzando agenti chimici topici, come la collagenasi batterica (estratta dal *Clostridium Hystoliticum*), per distruggere il tessuto necrotico e i filamenti di collagene, che legano il tessuto devitalizzato al fondo lesionale. Può essere utile nello sbrigliamento di escare di ampie lesioni, non provoca dolore e presenta una facilità di applicazione nella gestione domiciliare delle lesioni, meglio se in associazione con il debridement chirurgico. Il debridement autolitico consiste nell'amplificare il meccanismo fisiologico di sbrigliamento e colliquazione eseguito dai macrofagi stessi e dagli enzimi proteolitici presenti nel tessuto lesionale, mediante la creazione di un ambiente umido con l'utilizzo di medicazioni come gli hydrogel/Idrocolloidi.

Medicazioni a base di idrocolloidi amplificano il meccanismo fisiologico di sbrigliamento e colliquazione eseguito dai macrofagi stessi e dagli enzimi proteolitici presenti nel tessuto lesionale: sono quindi indicate nella detersione autolitica per ulcere con essudato scarso o moderato. Sono invece sconsigliabili nelle lesioni molto essudanti o circondate da cute fragile. Sono medicazioni semioclusivi costituite da sostanze come la gelatina, la pectina e la carbossimetilcellulosa. La composizione dello strato di medicazione che va a contatto con la lesione può variare considerevolmente. Sono considerate medicazioni occlusive ma in realtà hanno una minima permeabilità grazie al film esterno in poliuretano che permette uno scambio gassoso con l'esterno. Gli idrogel sono gel amorfi a base di acqua (più del 40%) insieme a polimeri e copolimeri idrofili di diversa natura (polivinilpirrolidone, poliacrilamide, polietilene ossido). Sono associati con un agente gelificante (amido o carbossimetilcellulosa) e un agente umettante con funzione di conservante (glicolpropilenoico). Si presentano come gel amorfo o garze imbevute oppure sottoforma di medicazioni in compressa. Il gel amorfo diminuisce la sua viscosità con il tempo di permanenza in sede sino a liquefarsi (rinnovo frequente, ogni 24-72 ore). A causa dell'elevata presenza di acqua non riescono ad assorbire grandi quantità di essudato. L'autolisi è un processo lungo, che si osserva almeno in 72-96 ore a seconda della medicazione utilizzata e che può provocare la macerazione del bordo perilesionale con conseguente aumento delle dimensioni dell'ulcera.

La presenza di elevate quantità di acqua permette l'idratazione della lesione, rendendo gli idrogel particolarmente indicati nella gestione di ferite secche con escara. Tuttavia essi hanno scarse proprietà antibatteriche.

Un altro esempio di debridement che rientra nel genere meccanico è dato dall'utilizzo di larve (bio-debridement). Questo metodo si basa sulla digestione da parte delle stesse larve del tessuto necrotico, sulla conseguente riduzione meccanica della carica batterica e sulla produzione di ammonio, che, aumentando il pH all'interno della lesione, inibisce la crescita batterica. Le

controindicazioni riguardano la presenza di fistole, di vasi esposti e di tessuto necrotico in rapida evoluzione.

Le ferite croniche sono frequentemente colonizzate da microrganismi a causa della lunga esposizione dei tessuti profondi all'ambiente esterno e della presenza di ipossia. Non sempre la presenza di batteri deve essere contrastata con una terapia antibiotica ma una carica batterica > 10⁶ organismi per grammo di tessuto limita seriamente la progressiva guarigione dell'infezione. Falanga nel 2000 ha suggerito come la presenza di strati di materiale aderente al letto dell'ulcera, definiti biofilm, rappresenti un altro fattore importante nella evoluzione dell'infezione. I biofilm sono foci protetti di infezione e di resistenza batterica all'interno dell'ulcera, che proteggono i batteri dall'effetto degli agenti antimicrobici, antibiotici e antisettici.

Detergenti a base di betaina e poliesanide (Prontosan) oppure a base di ipoclorito di sodio (Amukina Med) sono in grado di determinare una disorganizzazione della struttura del biofilm consentendone la rimozione, senza alterare in alcun modo la cute perilesionale (pH neutro).

Da secoli sono note anche le proprietà antimicrobiche ad ampio spettro dell'argento. I prodotti all'argento hanno due vantaggi fondamentali: sono antisettici a largo spettro e non sono ancora stati associati a resistenza batterica. Clinicamente, l'argento metallico è relativamente inerte ma la sua interazione con l'umidità della superficie cutanea e con i fluidi della lesione porta al rilascio di ioni argento con proprietà antibatteriche. Gli antisettici sono definiti come sostanze capaci di limitare per contatto l'infezione nei tessuti viventi. Non necessariamente deve uccidere tutti i microrganismi: ma deve essere in grado di ridurli a un livello tale che non sia pericoloso per la salute.

Per gli antisettici non viene descritta comunemente una selettività batterica come per gli antibiotici: tuttavia alcuni germi come lo *Pseudomonas* sono particolarmente sensibili all'acido acetico, mentre agenti ossidanti come l'acqua ossigenata sono indicati con uso reiterato in brevi intervalli di tempo in caso di germi anaerobi (ovviamente dopo adeguato debridement).

Gli antisettici vengono comunemente somministrati sulla lesione in forma di soluzione acquosa: la durata del contatto, più o meno prolungata, e la frequenza con cui somministrare l'antisettico nel corso della giornata saranno stabilite in relazione al tipo di antisettico usato. Per gli antisettici a lenta penetrazione sarà necessario usare impacchi di 10 o più minuti per garantire la penetrazione tissutale. Per gli antisettici a breve durata d'azione sarà necessario cambiare spesso la medicazione per consentire la continuità dell'azione antisettica. Perché gli antisettici siano attivi devono venire a contatto con la superficie ulcerativa: usare gli antisettici lasciando in situ essudato o materiale necrotico impedisce l'azione degli antisettici.

Vi sono vari antisettici in commercio, l'importante quando si usa un antisettico conoscerlo: assorbimento, penetranza, emivita, efficacia, batteri target, tossicità sono gli aspetti di cui si deve tener conto.

Queste medicazioni sono in grado di veicolare antisettici vari e vengono appunto definite appunto antisettiche e permettono di lasciare in situ la medicazione per molti giorni, fino a una settimana in alcune ulcere poco secernenti.

La medicazione a base di clorexidina, iodopovidone, cadexomero iodico

Una ferita infetta emana cattivo odore: la presenza di odore disturbante nei rapporti sociali e deprimente per il paziente. L'aggiunta di carbone a medicazioni con vari tipi di antisettici può limitare il cattivo odore e questo pregio non è da sottovalutare nella scelta di una medicazione. Contrariamente all'opinione generale, il mantenere umida la ferita non aumenta la quota di infezioni. Inoltre l'umidità ottimale fornisce un mezzo acquoso ricco di numerose sostanze, che favoriscono la crescita e la migrazione cellulare. L'ambiente all'interno della medicazione protegge inoltre dai traumi e dal rischio di infezioni dall'esterno. È comunque evidente che un'idratazione eccessiva può macerare la cute perilesionale e ridurre la sua efficacia come barriera batterica. La scelta di un tipo di medicazione in un determinato stadio del processo di guarigione dell'ulcera influenza anche le fasi più avanzate del processo di cicatrizzazione.

Le principali medicazioni per il corretto bilancio dei fluidi sono:

- **Schiume.** Sono medicazioni costituite da polimeri in soluzione trasformati in schiuma mediante un processo industriale che crea una matrice con celle in grado di assorbire i fluidi. Sono permeabili all'aria e al vapore acqueo pur essendo resistenti dall'esterno all'acqua e ai batteri. In commercio si presentano in formati adesivi e non, abbinati ad argento, idrocolloidi, alginati o a carbone attivo per eliminare l'odore.
- **Idrofibre.** Medicazioni composte da soffici fibre idrocolloidali (carbossilmetilcellulosa sodica), che grazie alla particolare struttura trattengono l'essudato all'interno delle idrofibre impedendone la propagazione laterale, riducendo il rischio di macerazione della cute perilesionale. La medicazione interagisce con l'essudato della ferita formando un soffice gel che contribuisce a mantenere umido l'ambiente della ferita. Sono disponibili anche impregnate di argento ionico. L'utilizzo delle idrofibre all'argento nelle ulcere diabetiche è stato oggetto di uno studio di comparazione con la garza sterile, dimostrando un tempo di guarigione significativamente più corto per i pazienti trattati con idrofibre.
- **Alginati.** Medicazioni a base di sali di calcio e/o sodio dell'acido alginico derivato dalle alghe marine. La differente composizione percentuale in acido glucuronico e acido manuronico produce diverse tipologie di alginati. Sono costituiti da morbide fibre non tessute di sali dell'acido alginico legati da ioni di calcio/sodio. Sono altamente assorbenti, fino a 20 volte il loro peso. Danno origine a un gel che ne rende particolarmente atraumatica la rimozione. Sono indicati soprattutto per lesioni ipersecernenti e per le lesioni emorragiche.

Hanno un elevato potere emostatico conferito dall'alginate di calcio che li rende adatti nella medicazione di lesioni emorragiche. Un lavoro non recente e sponsorizzato.

Nelle ulcere croniche i margini epiteliali non devono per essere eccessivamente traumatizzati durante la pulizia, per evitare il cosiddetto die-back, ossia la necrosi del bordo della lesione, più frequente nei pazienti con severa neuropatia o insufficienza renale allo stadio terminale. Per la protezione dei margini e del fondo in ulcere granuleggianti trovano indicazione medicazioni idratanti: l'archetipo della medicazione idratante è la garza vaselinata, la famosa garza grassa.

Lo svantaggio della garza grassa è che si disidrata abbastanza rapidamente e perde il suo potere idratante in al massimo 48 ore. Medicazioni cosiddette non AD garantiscono una idratazione della ferita per almeno una settimana consentendo un cambio della medicazione molto più intervallato. Il vantaggio sembra banale, ma si ricorda quanto detto sul raffreddamento della ferita.

Tra le medicazioni avanzate classiche deve essere considerata anche la pressione topica negativa (NPWT), una tecnica che ha radicalmente modificato, nel corso degli ultimi 10 anni, l'approccio alla cura locale delle lesioni del piede diabetico e delle altre patologie ulcerative e chirurgiche e che ha permesso di accorciare notevolmente i tempi e ridurre i costi di gestione delle lesioni. La NPWT consiste nel posizionamento, nel contesto della lesione, di una interfaccia (poliuretano o garza), sigillata con un film di poliuretano, cui viene successivamente applicata, tramite un sistema di tubi di connessione, una pressione negativa generata da un compressore. Tale pressione non solo ha la funzione di drenare le eventuali secrezioni e di ridurre l'edema locale, ma altresì di stimolare, mediante la diretta attivazione delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e dei cheratinociti, la neoangiogenesi, la fibrogenesi e la riepitelizzazione delle lesioni.

Le prospettive

La ricerca nel campo del trattamento medicativo delle lesioni ulcerose è molto attiva: in special modo è attiva la ricerca di nuovi prodotti e tecnologie innovative basate su materiali di derivazione biologica per il trattamento delle ulcere diabetiche. Attualmente alcuni studi hanno riportato esiti favorevoli con l'uso di stimolazione elettrica o con ultrasuoni. Nonostante sforzi importanti si siano recentemente fatti per sviluppare linee-guida per la cura del piede diabetico, la qualità delle evidenze scientifiche rimane molto bassa perché la stragrande maggioranza degli studi sono osservazionali, retrospettivi, senza controlli, di bassa numerosità.

Negli ultimi anni vi sono state una serie di relazioni che hanno valutato il rapporto costo-beneficio di diversi nuovi prodotti tecnologici utilizzati per il trattamento locale delle ulcere nel piede diabetico. Spesso molti di questi prodotti sono molto più costosi rispetto al trattamento standard basato sull'uso di garza grassa. Il loro costo può essere sopportato solo se garanti-

sce una più efficace e rapida guarigione con una minore probabilità di amputazione.

Vi sono abbondanti prove che indicano l'importanza di diversi fattori di crescita nel processo di riparazione tissutale: alterazioni nell'espressione di fattori di crescita e nella biologia cellulare sono state evidenziate nelle ulcere croniche dei diabetici. Modifiche sono state anche messe in evidenza nella percentuale relativa di alcuni enzimi collegati ai processi di guarigione come le metalloproteinasi della matrice (MMPs) e i loro inibitori tissutali (TIMPs) presenti nel fluido dei tessuti. I neutrofili e i macrofagi hanno una funzionalità ridotta in corso di iperglicemia e anche questo potrebbe avere un impatto negativo sulla efficacia del processo di riparazione.

Sulla base di queste osservazioni, ci sono stati una serie di tentativi per stabilire se la guarigione può essere migliorata con la somministrazione di agenti che influenzano tali alterazioni biologiche della ferita. Prodotti come l'acido ialuronico: tessuto non tessuto composto dall'estere dell'acido ialuronico con struttura tridimensionale. L'acido ialuronico favorisce la migrazione cellulare, legando molta acqua e quindi rendendo meno viscoso il mezzo, e favorisce la deposizione ordinata di collagene e la neoangiogenesi, rispettivamente legandosi a recettori specifici su fibroblasti e cellule endoteliali. Si può utilizzare su lesioni deterse e a bassa essudazione.

E ancora da citare i *derivati piastrinici* (concentrati piastrinici, PDGF, becaplermin): concentrati piastrinici o estratti da concentrati piastrinici contenenti fattori vari di crescita sono stati molto utilizzati nella pratica clinica anche nella cura di ulcere del piede diabetico, ma i risultati riportati in letteratura non sono stati brillanti.

La *cute bioingegnerizzata*: durante tutto il corso degli anni Novanta sono state sperimentate colture di derma, di fibroblasti e cheratinociti in applicazione singola o associata. Gli studi su questa metodica che è stata battezzata cute bioingegnerizzata non sono stati numerosissimi ma di indubbia qualità.

Recentemente sono anche entrati nell'uso clinico *prodotti dell'ingegneria tessutale*: i cosiddetti sostituti dermici e sostituti cutanei che trovano impiego, considerato il costo molto elevato, in casi selezionati e in centri ad alta specializzazione.

A questi dobbiamo aggiungere anche prodotti biologici come le *membrane amniotiche* sia fresche che liofilizzate: utilizzate per la copertura delle lesioni con non solo potere riparativo ma anche antalgico.

Inoltre ricordiamo nella fase della rigenerazione cellulare della riparazione tissutale l'utilizzo sempre crescente di *tessuto adiposo* e di *cellule ematiche*: recente è l'utilizzo di cellule adipose prelevate dal paziente stesso con varie tecniche (quali il sistema Lipogems o Body jet). Nella stessa seduta operatoria vengono prelevate a livello addominale o coscia e impiantate nella sede della lesione. Anche i derivati del sangue (cellule mononucleate da sangue periferico o cellule mesenchimali da sangue midollare) sono prelevati dal paziente nella stessa seduta operatoria e impiantati nella sede della lesione cutanea sia a scopo rigenera-

tivo che per migliorare i flussi ematici soprattutto microcircolatori. Questi prodotti hanno tuttavia consentito di accorciare molto i tempi della riparazione tissutale e costituiscono un notevole progresso rispetto alle medicazioni tradizionali, soprattutto se inseriti in un percorso terapeutico integrato (Fig. 4).

Prevenzione del piede diabetico

La miglior cura dell'ulcera è la sua prevenzione: impedire che un'ulcera si sviluppi elimina il problema prima della sua nascita. Gli obiettivi della prevenzione possono essere schematizzati: individuare i pazienti a rischio di lesione del piede (prevenzione primaria); attuare provvedimenti profilattici educativi e terapeutici per sorvegliare pazienti a rischio recidiva (prevenzione secondaria).

Prevenzione primaria

- Ispezione periodica.
- Identificazione dei piedi a rischio.
- Educazione dell'operatore al paziente e al caregiver.
- Ortesi adeguate.
- Trattamento delle patologie non ulcerative.

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si propone di impedire una nuova ulcerazione in pazienti che sono guariti da una prima lesione. L'educazione deve essere intensificata rispetto ai pazienti senza storia di ulcera. Tuttavia in questi pazienti l'ulcera è stata causata prevalentemente dalla presenza di picchi di pressione (piede neuropatico) o da frizioni con la scarpa (piede ischemico). La presenza di picchi di pressione prevede l'uso di plantari di equilibrio e scarpe predisposte a contenere insieme il piede e il plantare e contemporaneamente a difenderlo da frizioni e pressioni. In questi pazienti è indispensabile provvedere a scarpe e plantari appositi con il compito di, nel caso del plantare, ridistribuire il carico pressorio sulla maggior parte della superficie plantare, riducendo/eliminando i picchi di pressione; nel caso della scarpa, eliminare ogni frizione e costrizione tra scarpa e piede. L'accettazione di scarpe di prevenzione secondaria che per motivi di efficacia devono essere costruite in maniera specifica (suola a barchetta, dimensioni adatte a ospitare il plantare, fodera con anima per termoformabilità ecc.) risulta quindi voluminosa e non facilmente accettabile soprattutto per le donne perché i modelli femminili differiscono profondamente da modelli generalmente ambiti.

Le calzature curative e protettive per la riduzione totale o parziale del carico

Le calzature curative sono concepite al fine di alleviare completamente la pressione di carico su un'ulcera. Una volta for-

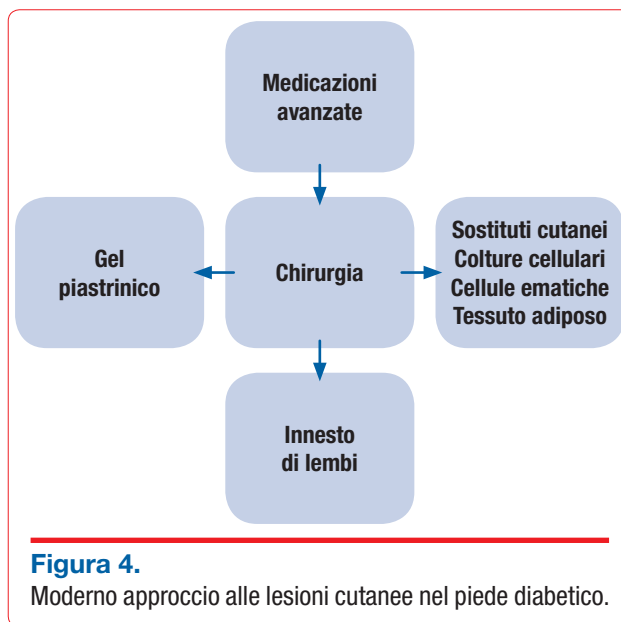


Figura 4.
Moderno approccio alle lesioni cutanee nel piede diabetico.

matasi un'ulcera, questa non potrà guarire (anche se l'apporto circolatorio è adeguato) fintanto che non viene rimosso il carico meccanico. L'approccio per ridurre il carico consiste nel riposo a letto (nei casi più gravi), nell'utilizzo di stampelle o di una sedia a rotelle. Speciali apparecchi come gambaletti gessati a contatto totale e stivaletti in resine polimeriche sono molto efficaci, se applicati correttamente. Le lesioni della parte anteriore del piede possono essere sottoposte a scarico grazie alla confezione su misura di apparecchi, come per esempio le "mezze scarpe" o i "sandali con tacco", che consentono di camminare solo sulla parte posteriore del piede.

Il controllo dell'infezione, il trattamento dell'arteriopatia, il controllo della pressione e il trattamento delle ferite sono componenti essenziali dell'approccio terapeutico multifattoriale delle ulcere del piede. L'ulcera neuropatica/ischemica è, nella maggior parte dei casi, localizzata in sede plantare. Il primo passo sarà quindi il cosiddetto "debridement" dell'ulcera che consiste nell'eliminare tutti i tessuti non vitali fino ad arrivare a tessuti ben sanguinanti. Sovente questo approccio è mal compreso e quindi mal accettato dal paziente che, prima del debridement, presenta una lesione non sanguinante e di ridotte dimensioni. Il debridement infatti, rimuovendo il tessuto non vitale, evidenzia l'ulcera sottostante, nascosta dall'ipercheratosi, che presenta una dimensione sensibilmente maggiore.

Ma il debridement è solo il primo passo nella cura dell'ulcera. Un passo indispensabile sarà quindi lo scarico della lesione ulcerativa. Si deve considerare che a intervento effettuato si dovrà comunque applicare un apparecchio di scarico fino a guarigione della sutura chirurgica plantare. Guarita l'ulcera, è necessario fornire il paziente di una calzatura adeguata in grado di prevenire ulteriori ulcerazio-

ni. La terapia ottimale è uno “stivaletto” che permetta di scaricare completamente il piede pur permettendo una relativa mobilità.

Bibliografia di riferimento

Cavallini M. *Il piede diabetico visto dal chirurgo*. SID 2003, pp. 77-8, 172-3.
Documento consenso trattamento arteriopatia periferica nel diabetici. SID 2012.
 Tennevall GR, Apelqvist J. *Health economic consequences of diabetic foot lesions*. Clin Infect Dis 2004;39(Suppl. 2):S132-9.
 Romano V. *Piede diabetico*. Infad 2006;2:1-6.
 Singh N, Amstrong DG, Lipsky BA. *Prevening foot ulcers in patients with diabetes*. Jama 2005;293:217-28.

The International Working Group on the Diabetic Foot. *International consensus on the Diabetic Foot and practical guidelines on the management and prevention of the Diabetic Foot*. 1999.

Vileikyte L. *The Psycho-social impact of Diabetes Foot Damage*. Diabete's Voice 2005;50:11-3.

World Union of Wound Healing Societes (WUWHS) *Congresso di Firenze: documento di posizionamento gestione locale delle ulcere del piede diabetico*. Wounds International 2016.

Link web

- www.diabeteonline.it.
- www.diabete.com.
- www.ilpiedediabetico.it.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE



Qual è la differenza tra arteriopatia diabetica e non diabetica?

- Colpisce le arterie addominali
- Interessa i vasi periferici
- Il piede freddo
- Non si formano lesioni cutanee

Quale sintomo manca nell'arteriopatia diabetica?

- il dolore
- La claudicatio
- L'edema
- Le parestesie

Qual è il rischio maggiore dell'ulcera del piede diabetico?

- Medicare l'ulcera
- L'infezione
- Tenere scarpe di cuoio
- Deambulare

Il trattamento della lesione cutanea nella fase rigenerativa si può avvalere di:

- cellule adipose
- sostituti dermici
- membrane amniotiche
- tutte

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



Certificazione sportiva

Riassunto

Le complesse normative sulla tutela sanitaria sportiva con l'obbligo di visita medica per gli atleti, hanno permesso in Italia di ridurre significativamente i rischi nei soggetti apparentemente sani o portatori di patologie conosciute. Infatti se è scientificamente dimostrato che l'attività sportiva determina tanti benefici all'organismo riducendo l'insorgenza di malattie cardiovascolari e metaboliche, è altrettanto vero che essa può presentare pericoli sulla salute durante lo sport sia esso di tipo agonistico, non agonistico (tesserati CONI) o ludico-motorio. In genere, le certificazioni di idoneità hanno una durata annuale, fatta eccezione per atleti affetti da patologie che comunque consentono la pratica sportiva come l'asma bronchiale allergica o il diabete mellito, ai quali può essere rilasciata un'idoneità temporanea (semestrale, trimestrale ecc.). Nei soggetti diabetici gli accertamenti previsti sono maggiori fin dalla prima legge pubblicata in Italia il 16/3/1983, n. 115 art. 8, che prevede anche una certificazione del medico diabetologo curante attestante lo stato di malattia diabetica compensata nonché la condizione ottimale di autocontrollo e di terapia da parte del soggetto diabetico. Inoltre, le linee guida scientifiche prevedono e specificano la necessità di un periodico approfondito monitoraggio clinico, strumentale e di laboratorio. Occorre ricordare che il trattamento farmacologico in un diabetico è sempre consentito, anche se l'insulina fa parte delle sostanze proibite nella tabella della WADA (classe S4: modulatori ormonali e metabolici), pertanto per il suo utilizzo occorre osservare la normativa nazionale e internazionale sul doping e il rispetto dell'apposita procedura con la compilazione e la trasmissione della dichiarazione TUE (Therapeutic Use Exemption) al CEFT (Comitato di Esenzione con Finalità Terapeutiche) del CONI per l'autorizzazione in rispetto alla legge n. 376 del 2000.

È scientificamente dimostrato che l'attività sportiva determina molti benefici all'organismo riducendo l'insorgenza di malattie cardiovascolari e metaboliche, ma è altrettanto vero che essa espone a rischi durante lo sforzo nel caso di atleti con patologie note e purtroppo spesso misconosciute. Ecco perché è importante sottoporsi a costanti accertamenti medici prima di iniziare e durante la pratica dello sport, sia esso di tipo agonistico, non agonistico o ludico-motorio.

In rispetto dell'art. 32 della Costituzione, la nostra Repubblica deve tutelare la salute del cittadino come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività; da questo nobile diritto giuridico discende che in Italia le visite mediche nello sport sono obbligatorie, contrariamente a quanto avviene in altri Paesi del mondo dove con una semplice certificazione liberatoria sottoscritta si può partecipare alle manifestazioni sportive. Le complesse normative sulla tutela sanitaria sportiva sono presenti in Italia da oltre 45 anni con la legge n. 1099 del 26 ottobre 1971 (art. 2: *La tutela sanitaria si esplica mediante l'accertamento obbligatorio, con visite mediche di selezione e di controllo periodico, dell'idoneità generica e del-*

Gennaro La Delfa

*Presidente Regione Sicilia
della Federazione Medico Sportiva Italiana*

Parole Chiave

**Normative
Medicina
Sport
Diabete**

Indirizzo per la corrispondenza

GENNARO LA DELFA
g.ladelfa@yahoo.it

la *attitudine di chi intende svolgere o svolge attività agonistico-sportiva...*) e con la legge n. 83 del 23/12/78 (art. 2 comma 8 punto “e”) con la quale l’atleta viene inserito di diritto anche nel Servizio Sanitario Nazionale. In seguito sono state specificate le modalità di svolgimento delle visite mediche con i decreti ministeriali del 18/2/82 per lo sport agonistico e del 28/2/83 (più successive modifiche) per lo sport non agonistico, mentre con specifici decreti ministeriali (del 4/3/93 per le attività paralimpiche e del 15/11/95 per le attività sportive professionistiche, le quali prevedono in più un ecocardiogramma, un elettrocardiogramma – ECG – dopo sforzo e gli esami ematochimici) sono stati stabiliti i protocolli per lo svolgimento delle visite mediche. L’entrata in vigore dell’obbligo delle visite mediche ha permesso di ridurre del 90% le morti improvvise degli atleti agonisti in campo mentre lo stesso non può affermarsi per gli atleti non agonisti o che praticano sport ludico-motorio.

Una prima logica analisi motiva tale discrepanza con i maggiori accertamenti sanitari cui per legge è sottoposto l’atleta agonista (visita medico-sportiva completa, esame d’urina, spirometria, calcolo degli indici di recupero cardiaco, elettrocardiogramma a riposo e dopo sforzo) rispetto al non agonista (solo cartella clinica, misura della pressione e un ECG a riposo) e al ludico-motorio (nessun accertamento previsto a eccezione delle discipline sportive a elevato e particolare impegno cardiovascolare, per esempio la podistica superiore ai 20 km, il gran fondo di ciclismo o il nuoto, per le quali si deve eseguire un test ergometrico con monitoraggio dell’attività cardiaca). Inoltre mentre il certificato agonistico è specifico per lo sport praticato, quello non agonistico è generico, permettendo di svolgere tutti i tipi di sport ed esponendo il soggetto a rischi: insomma, mentre si può vietare lo sport agonistico per alcune discipline (l’attività subacquea per esempio in coloro che hanno patologie serie all’orecchio o il sollevamento pesi a chi soffre di pressione alta), lo stesso non si può per il non agonistico. Infine un confronto del numero dei praticanti (il numero di atleti non agonisti è in genere superiore di circa 10 volte quello degli atleti agonisti), la diversa età media (più grandi negli anni gli atleti amatoriali e maggiori i pericoli) e la pratica incostante degli atleti “stagionali o della domenica” ci danno spiegazione del perché assistiamo più spesso a eventi acuti nel mondo non agonistico e ludico-motorio. Va anche aggiunto che talvolta il livello di sforzo a cui i campioni e i praticanti il ludico-motorio si sottopongono è identico (la legislazione andrebbe certamente modificata) considerato lo spirito competitivo spesso presente anche in manifestazioni non competitive. Per attività agonistica comunemente si intende quella praticata solo da atleti che partecipano ad attività competitive mentre in realtà essa deve riferirsi a tutti coloro (intesi come persone fisiche) che praticano o intendono praticare sport e sono tesserati (esclusivamente in Italia) al CONI tramite una Federazione Sportiva, una Disciplina Sportiva Associata o un Ente di Promozione Sportiva che ne stabilisce l’età minima di inizio e di fine dell’attività agonistica. Inoltre sono considerati atleti agonisti gli stu-

denti che partecipano alla fase nazionale dei Giochi della Gioventù (oggi denominati Giochi Sportivi Studenteschi).

Per attività sportiva non agonistica si intende quella praticata dai seguenti soggetti (intesi come persone fisiche): gli alunni che svolgono attività fisico-sportive organizzate dagli organi scolastici nell’ambito delle attività parascolastiche; coloro che, tesserati in Italia, svolgono attività organizzate dal CONI, da società sportive affiliate alle Federazioni Sportive Nazionali, alle Discipline Associate, agli Enti di Promozione Sportiva riconosciuti dal CONI che non siano considerati atleti agonisti ai sensi del decreto ministeriale 18 febbraio 1982; coloro che partecipano ai Giochi Studenteschi nelle fasi precedenti quella nazionale (cioè nella fase provinciale e regionale).

L’attività sportiva ludico-motoria è invece da intendersi quella praticata da tutti coloro che non sono a nessun titolo tesserati al CONI.

Non occorre alcuna certificazione per l’Educazione Motoria curriculare e l’esenzione dalle esercitazioni di educazione fisica per patologia è rilasciata essenzialmente dal pediatra o dal medico di famiglia curante su richiesta della famiglia, la quale provvederà a inoltrarla al dirigente scolastico che è deputato alla concessione dell’esonero ai sensi dell’art. 303 del decreto legislativo 297/94. Essendo l’Educazione Fisica disciplina obbligatoria d’insegnamento, ragioni mediche che ne controindicano la partecipazione e ne sanciscono l’esonero devono intendersi come esonero dalle esercitazioni e non dalle lezioni.

Non sono sottoposti a obbligo di certificazione medica, per l’esercizio dell’attività sportiva in età prescolare, i bambini in età compresa tra 0 e 6 anni, a eccezione dei casi specifici indicati dal pediatra (art. 1 Decreto Ministro della Salute di concerto con il Ministro per lo Sport del 28/2/18). Il decreto comunque abolisce l’obbligo ma non la certificazione, quindi a mio avviso, così come per il ludico-motorio, la palestra sportiva privata al momento dell’iscrizione, pur non avendo l’obbligo di richiedere il certificato, ne ha pur sempre facoltà.

Certificazione per l’attività sportiva non agonistica (validità annuale)

La certificazione per l’attività sportiva non agonistica è regolamentata da:

- decreto del Ministero Salute 24/4/13, legge n. 98 del 9/8/13 art. 42-bis - legge n. 125 del 30/10/13 art. 10-septies;
- decreto del Ministero Salute 8/8/14 “Linee guida di indirizzo in materia di certificati medici per l’attività sportiva non agonistica”;
- nota esplicativa del 17/6/15 del decreto Ministero Salute 8/8/14 e successiva nota integrativa del 28/10/15;
- circolare del CONI del 10/6/16.

La certificazione per l’attività sportiva non agonistica è obbligatoria ed è rilasciata esclusivamente dai medici di famiglia e

dai pediatri di libera scelta relativamente ai propri assistiti, dagli specialisti in medicina dello sport e dai medici iscritti alla FMSI (Federazione Medico Sportiva Italiana del CONI). Per rilasciare il certificato il medico deve redigere una cartella clinica, misurare la pressione arteriosa e far eseguire un elettrocardiogramma: la normativa legislativa si riferisce a un ECG almeno una volta nella vita (ECG ogni anno per i soggetti a rischio salute), mentre la FMSI e il CONI con una circolare ne consigliano sempre l'esecuzione almeno una volta all'anno per tutti. Bisogna inoltre precisare che in rispetto di una recente normativa (circolare ministeriale 17/6/15 e successiva circolare CONI 10/6/16) sono esclusi dall'obbligo delle certificazioni le persone fisiche dichiarate "non praticanti" dalle società o dalle associazioni sportive affiliate al CONI al momento del tesseramento con inserimento in un'apposita categoria e infine i tesserati che svolgono attività sportive caratterizzate dall'assenza o dal ridotto impegno fisico e cardiovascolare (sport di tiro, biliardo sportivo, bocce a eccezione delle specialità volo di tiro veloce, bowling, bridge, dama, scacchi, curling, giochi e sport tradizionali FIGEST, golf, pesca sportiva di superficie a eccezione delle specialità long cusing e big game, aeromodellismo, imbarcazioni radiocomandate e attività sportiva cinotecnica)

Il certificato ludico-motorio (a eccezione di quello per praticare attività di particolare ed elevato impegno cardiovascolare) non è più obbligatorio (legge 9 agosto 2013, n. 98) e può essere rilasciato da tutti i medici

Certificazione per l'attività sportiva di particolare ed elevato impegno cardiovascolare (validità annuale)

La certificazione è regolamentata dal decreto del Ministero della Salute 24/4/13.

È obbligatoria ed è rilasciata esclusivamente dai medici di famiglia e dai pediatri di libera scelta relativamente ai propri assistiti e dagli specialisti in medicina dello sport. Per rilasciare il certificato il medico deve redigere una cartella clinica, misurare la pressione arteriosa e far eseguire un ECG a riposo e da sforzo annuale.

Si intendono per attività sportive di particolare ed elevato impegno cardiovascolare: podismo superiore ai 20 km, gran fondo di ciclismo, di nuoto, di sci da fondo o altre tipologie analoghe.

Tutela sanitaria in atleti diabetici

Fatta questa dettagliata premessa si riporta quanto previsto per la tutela dell'atleta diabetico dalle normative e dalle linee guida al fine del rilascio della certificazione di idoneità allo sport.

La prima legge viene pubblicata in Italia il 16/3/1987 ed è la n. 115. All'art. 8 cita testualmente:

Comma 1. La malattia diabetica priva di complicanze invalidanti

non costituisce motivo ostativo al rilascio del certificato di idoneità fisica per la iscrizione nelle scuole di ogni ordine e grado, per lo svolgimento di attività sportive a carattere non agonistico e per l'accesso ai posti di lavoro pubblico e privato, salvo i casi per i quali si richiedano specifici, particolari requisiti attitudinali. Comma 2. Il certificato di idoneità fisica per lo svolgimento di attività sportive agonistiche viene rilasciato previa presentazione di una certificazione del medico diabetologo curante o del medico responsabile dei servizi di cui all'articolo 5, attestante lo stato di malattia diabetica compensata nonché la condizione ottimale di autocontrollo e di terapia da parte del soggetto diabetico.

In seguito alcune Regioni, al fine del rilascio dell'attestazione di malattia diabetica compensata, hanno integrato con proprie normative l'indicazione di una serie di accertamenti quali: glicemia a digiuno e post-prandiale; emoglobina glicosilata (HbA_{1c}); glicemia prima, durante e alla fine di uno sforzo fisico comparabile a una gara relativa allo sport per il quale il diabetico chiede la idoneità (ripetuta almeno in due occasioni, a diverse condizioni circadiane di tolleranza glicidica); esame urine completo, con particolare riguardo alla glicosuria e proteinuria; dosaggio della beta-2-microglobulina urinaria; esame specialistico dei mezzi diottrici e del fundus oculi, che escluda retinopatia di grado superiore al primo; visita specialistica cardiologica per la valutazione dell'adattamento cardiocircolatorio allo sforzo, ove non prevista dal decreto ministeriale 18/02/1982; visita specialistica neurologica tale da escludere l'esistenza di neuropatia diabetica periferica (necessaria la valutazione della sensibilità e della pallestesia); esclusione di neuropatia diabetica autonoma mediante l'esecuzione di almeno un test di funzionalità parasimpatica (Manovra di Valsalva oppure "deep breathing manoeuvre") e di almeno un test di funzionalità simpatica ("sustained hand grip test" oppure test dell'ipotensione posturale); ECG a riposo e da sforzo.

Nel 2007 ancora ulteriori approfondimenti diagnostici sono consigliati e pubblicati nella rivista di Medicina dello Sport (organo ufficiale della Federazione Medico Sportiva Italiana del CONI) sia per gli atleti agonisti affetti da diabete di tipo 1 (MED SPORT 2007; 60:337-43) che per quelli affetti da diabete di tipo 2 (MED SPORT 2007; 60:344-53):

- *monitoraggio clinico.* Esame clinico (ogni 3 mesi), peso e circonferenza vita (diabetico tipo 2 ogni 3 mesi); esami polsi periferici ricerca soffi calcolo indice di Windsor (ogni 12 mesi); esami riflessi profondi, sensibilità vibratoria, sensibilità tattile con microfilamento (ogni 9 mesi); ispezione piedi (ogni 6 mesi); prove e sintomi di neuropatia autonoma (ogni 12 mesi);
- *monitoraggio laboratorio.* Albuminuria e Clearance della creatinina ogni 12 mesi (nei normoalbuminurici) e ogni 6 mesi (nei microalbuminurici); aspetto lipidico, elettrolitico ed emocromo (ogni 12 mesi); automonitoraggio della glicemia; valutazione controllo metabolico con glicemia, emoglobina glicosilata ed esame urina completo (ogni 3 mesi);

- **monitoraggio strumentale.** ECG da sforzo ed ecocardiogramma (ogni 6 mesi); ecocolordoppler carotideo e arti inferiori (ogni 12 mesi); esame del fundus oculi (ogni 12 mesi in assenza di retinopatia), ogni 6 mesi in presenza di retinopatia background, a giudizio dell'oculista (in presenza di retinopatia proliferante) fluorangiografia; elettroencefalografia (ogni 12 mesi se necessaria); biotesiometria (ogni 12 mesi se necessaria).

Inoltre il diabetologo farà firmare all'atleta o ai genitori, se minore, un impegno di aderenza alla terapia e all'autogestione a ogni visita annuale e, in caso di idoneità, a 3, 6, 9 mesi, prima di ogni rinnovo. Il rationale alla base di tale disposizione, secondo gli ultimi protocolli del Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Spot (COCIS 2017), sta nel fatto, come riportato testualmente, che *l'atleta non deve iniziare una seduta di allenamento e/o una gara se i livelli glicemici sono troppo elevati [300 mg/dl (16,7 mmol/l) o 250 mg/dl (13,9 mmol/l)] in presenza di chetoacidosi o troppo bassi [100 mg/dl (5,6 mmol/l)] per non incorrere nelle complicanze acute della malattia: crisi o coma iperglicemico*.

co-chetoacidotico, crisi o coma ipoglicemico. Ovvio pertanto che la malattia debba essere in buon controllo metabolico (confermato da livelli di emoglobina glicata 7%, da glicemia a digiuno 130 mg/dl, da glicemia post prandiale 180 mg/dl) e che l'atleta debba essere in grado di praticare l'autocontrollo per verificare i livelli glicemici prima e dopo la seduta/gara e anche durante se si tratta di attività di lunga durata (oltre i 90 minuti).

È importante ricordare che il trattamento farmacologico in un diabetico è sempre consentito, anche se l'insulina fa parte delle sostanze proibite nella tabella della WADA (classe S4: modulatori ormonali e metabolici), pertanto per il suo utilizzo occorre osservare la normativa nazionale e internazionale sul doping e il rispetto dell'apposita procedura con la compilazione e la trasmissione della dichiarazione TUE (*Therapeutic Use Exemption*) al CEFT (Comitato di Esenzione con Finalità Terapeutiche) del CONI per l'autorizzazione in rispetto alla legge n. 376 del 2000. Per un ulteriore completamento normativo si riporta quanto recentemente emanato in Sicilia con una circolare (pubblicata in Gazzetta Ufficiale della Regione Sicilia - Parte I, n. 20

Tabella I. Definizione protocolli idoneativi per attività fisico/sportiva nel diabete mellito in età evolutiva (0-18 anni) (da GURS 2017, mod.)¹.

Tipologia di attività fisico/sportiva	Certificazione richiesta	Chi certifica	Accertamenti ai fini certificatori
Amatoriale (libera, non organizzata, non regolamentata, attività scolastiche curriculari)	Nessuna	-	-
Ludico motoria (es. soggetti non tesserati, palestra organizzata non affiliata CONI)	Non obbligatoria	MMG, PLS, MDS	Visita * + certificato propedeutico del pediatra diabetologo ** (<i>certificato semplificato, con l'indicazione di assenza di controindicazioni</i>) secondo il D.M. 24.4.13 e ss.mm.ii
Non agonistica (attività scolastiche extracurriculari, tesserati sotto età agonistica, palestra affiliata CONI o enti di promozione sportiva, giochi studenteschi in fase non nazionale)	Obbligatoria	MMG, PLS, MDS, FMSI	Visita *, P.A., ECG secondo il D.M. 8.8.14 e ss.mm.ii + certificato propedeutico del pediatra diabetologo **
Di particolare ed elevato impegno cardiovascolare (manifestazioni podistiche di lunghezza superiore ai 20 Km, runner, il granfondo di ciclismo, di nuoto, di sci di fondo o altre tipologie analoghe patrocinate da Federazioni sportive, Discipline associate e Enti di promozione)	Obbligatoria	MMG, PLS, MDS	Visita *, P.A., ECG basale, step test o test ergometrico con monitoraggio o altri accertamenti che il medico certificatore riterrà necessari caso per caso + certificato propedeutico del pediatra diabetologo **
Agonistica (come da D.M. 18.2.1982 e successive modifiche e integrazioni)	Obbligatoria	MDS (pubblico o privato autorizzato)	Visita e accertamenti di cui al D.M. citato + certificato propedeutico del pediatra diabetologo **

MMG: medici di medicina generale, limitatamente ai propri assistiti; PLS: pediatri di libera scelta, limitatamente ai propri assistiti; MDS: specialisti in medicina dello sport; FMSI: medici soci della Federazione Medico Sportiva Italiana. * Valutazione fattori di rischio generici. ** Certificato propedeutico del pediatra diabetologo da CRR o Satelliti, controfirmato dal paziente/genitori per presa visione:

- valutazione di condizioni di compenso e autocontrollo terapia;
- valutazione di rischi iatrogeni: ipoglicemia;
- valutazione fattori di rischio connessi alla patologia¹, come da Tabella II.

Tabella II. Valutazione fattori di rischio connessi alla patologia (da GURS 2017, mod.) ¹.

	Valutazione annuale	Note	
Retinopatia (fundus oculi, retinografia)	-	<ul style="list-style-type: none"> Dall'età di 11 anni con 2 anni di durata Dall'età di 9 anni con 5 anni di durata 	Se il bambino presenta anche minime alterazioni del fundus oculi, controllo semestrale
Nefropatia (AER, A/C)	-	<ul style="list-style-type: none"> Dall'età di 11 anni con 2 anni di durata Dall'età di 9 anni con 5 anni di durata 	-
Neuropatia	-	Esame obiettivo e anamnesi	-
Complicanze macrovascolari (ECG, doppler, tronchi sovra-aortici)	Esami strumentali da fare in base alla valutazione clinica e metabolica annuale	A partire dai 12 anni	-

Tabella III. Quale sport scegliere (da GURS 2017, mod.) ¹.

Sport raccomandabili	Marcia veloce, corsa leggera, nuoto, sci di fondo, tennis, equitazione, golf e assimilabili
Sport autorizzabili	Calcio, pallacanestro, pallavolo, pallanuoto, pallamano, baseball, ciclismo, canottaggio, atletica leggera, ginnastica artistica, vela e assimilabili. Autorizzabili con istruttori certificati con formazione specifica: sport subacquei, alpinismo e assimilabili
Sport non consigliabili	Pugilato, lotta, paracadutismo, sci estremo, sport motoristici e assimilabili

del 12/5/17) dell'Assessorato Regionale Salute, quale direttiva in materia di accertamento dell'idoneità sportiva per i soggetti diabetici in età evolutiva (0-18 anni) su indicazioni fornite da un lavoro congiunto tra la Commissione Regionale per il diabete e il Comitato Regionale della Federazione Medico Sportiva Italiana. Tale circolare, come illustrato dalle Tabelle riportate, definisce i protocolli idoneativi al fine della concessione del certificato che prevede sempre un attestato propedeutico rilasciato dal pediatra diabetologo, oltre a fornire preziose indicazioni sulla valutazione dei fattori di rischio e raccomandazioni sugli sport da scegliere (Tabb. I-III).

Bibliografia

- ¹ Gazzetta Ufficiale della Regione Sicilia - Parte I, n. 20, 12 maggio 2017.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



L'atleta agonistico diabetico deve dichiarare di assumere insulina:

- prima della gare in caso di controllo antidoping
- non è necessario
- al momento del tesseramento con la richiesta della TUE (*Therapeutic Use Exemption*)
- solo al medico di società o della federazione sportiva

La legge in Italia sulla tutela sanitaria sportiva dei diabetici è:

- la Legge n. 115 del 16/3/87
- la Legge n. 125 del 30/10/13
- la Legge n. 1099 del 26/10/71
- tutte le precedenti

Si può certificare uno stato di malattia compensata in un atleta diabetico se confermato anche da:

- livelli di emoglobina glicata 7%
- glicemia a digiuno 130 mg/dl
- glicemia post prandiale 180 mg/dl
- tutte le precedenti

Il certificato di idoneità sportiva non agonistico in un atleta diabetico non può essere rilasciato:

- dal diabetologo curante
- dallo specialista in medicina dello sport
- dal medico socio della Federazione Medico Sportiva Italiana
- dal medico di famiglia e dal pediatra di libera scelta relativamente ai propri assistiti

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



Efficacia di un'applicazione per smartphone nel promuovere stili di vita sani in Medicina Generale

Antonio Votino

SIMG, Terni

votino.antonio@yahoo.it

Razionale

Negli ultimi anni le patologie non trasmissibili (NCD), come quelle cardiovascolari e metaboliche, sono diventate una delle principali preoccupazioni per la Sanità. In tutto il mondo, a partire dal 2010, il numero di morti causate da tali malattie è in costante aumento. Solo nel 2012 dei 58 milioni di morti totali ben 38 milioni (68%) erano causati da NCD; di questi decessi più del 40% erano prematuri, avvenuti cioè prima dei 70 anni (World Health Organization, 2014). L'Organizzazione Mondiale della Sanità con il "Piano di azione sulle malattie croniche non trasmissibili" ha fissato, come obiettivo da perseguire per uno sviluppo sostenibile, una riduzione entro il 2030 di un terzo della mortalità precoce dovuta a NCD.

Dato che numerosi studi hanno provato una forte relazione di causa-effetto tra NCD e stili di vita, il miglior modo per raggiungere questo traguardo è la prevenzione. Dieta impropria, vita sedentaria e inattività sono solo alcuni dei principali fattori di rischio modificabili. Purtroppo questi comportamenti, spesso acquisiti durante l'infanzia e sostenuti fino all'età adulta, sono difficili da modificare.

Un aiuto al mondo medico potrebbe venire dalla tecnologia. Smart Device, quali smartphone e tablet, sono sempre più parte integrante della vita quotidiana, assistendo le persone in vari aspetti tramite applicazioni (app) innovative. La comparsa di cellulari sempre più performanti, dotati di connessione a internet e forniti di accelerometri, giroscopi e GPS, ha reso possibile la progettazione di numerose app che hanno il fine di sostenere la salute e il benessere della persona, aprendo nuove prospettive.

Sintesi

Nel 2016 Recio-Rodriguez et al. hanno pubblicato uno studio clinico controllato randomizzato multicentrico che ha valutato se aggiungendo al counseling sugli stili di vita l'utilizzo di una app, progettata per monitorare l'attività fisica e l'alimentazione, questo si traducesse in maggiori cambiamenti nello stile di vita. Il periodo di follow-up è stato di 3 mesi e la popolazione studiata consisteva di 833 individui provenienti da sei differenti centri della Spagna. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti con più di 70 anni o che presentavano almeno una tra le seguenti condizioni: aterosclerosi coronarica o cerebrovascolare; scompenso cardiaco; BPCO severa/moderata; patologie muscoloscheletriche limitanti la deambulazione; patologie respiratorie, renali o epatiche avanzate; malattie mentali gravi; patologie oncologiche in trattamento negli ultimi 5 anni. Sono stati inoltre esclusi i soggetti impossibilitati a effettuare esercizi fisici o a seguire una dieta mediterranea. I partecipanti sono stati suddivisi, attraverso un campionamento casuale, in due sottogruppi: un gruppo sottoposto a counseling per l'attività fisica e la dieta mediterranea (418) e un gruppo a cui

oltre al counseling è stata fornita l'applicazione (415). I componenti del secondo gruppo dovevano inserire personalmente sull'app il cibo assunto, mentre l'attività fisica era registrata sia mediante un accelerometro presente sul dispositivo, che mediante l'inserimento manuale delle attività eseguite in assenza del cellulare (es. nuoto). Infine al termine della giornata l'app, elaborando i dati immessi, generava delle raccomandazioni per i giorni a seguire, con il fine di migliorare le abitudini alimentari e aumentare l'attività fisica.

Sono state effettuate misurazione dei parametri in esame sia a inizio che a fine studio. Per l'attività fisica sono stati utilizzati due metodi di rilevazione, l'accelerometro e il questionario *7-day Physical Activity Recall* (7-day PAR), mentre l'aderenza alla dieta mediterranea è stata determinata solo mediante il *14-point Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS).

I principali risultati riscontrati al termine dei tre mesi di osservazione sono stati un aumento in entrambi i gruppi dell'attività fisica stimata tramite il 7-day PAR, tuttavia solo il gruppo utilizzando l'app ha raggiunto un livello statisticamente significativo per l'attività moderata e moderata-intensa. Al contrario, la valutazione effettuata mediante l'accelerometro ha rivelato una diminuzione dell'attività fisica in entrambi i gruppi. Fanno eccezione, nel gruppo utilizzando l'app, gli assidui utilizzatori del device (> 60 giorni di utilizzo) che hanno mostrato un aumento dell'attività fisica moderata-intensa e una diminuzione del tempo di inattività. Analizzando il calo registrato dall'accelerometro è necessario però tenere conto di come il numero di passi/giorno misurato nei due gruppi all'inizio dello studio fosse risultato molto elevato (9.708 e 9.992). Questo riscontro, presumibilmente dovuto all'effetto Hawthorne associato all'utilizzo del device, potrebbe spiegare la diminuzione successiva osservata in entrambi i gruppi. Tali problematiche potrebbero limitare l'utilità dell'accelerometro nella valutazione dell'attività fisica, nonostante sia il metodo di misurazione più oggettivo.

Comunque le differenze riscontrate per i cambiamenti nell'attività fisica tra i due gruppi non sono state statisticamente significative.

L'aderenza alla dieta mediterranea è aumentata dello stesso livello in entrambi i gruppi, anche qui senza differenze rilevanti in termini statistici.

Conclusioni

Al momento non è ancora possibile avere una evidenza conclusiva sulla efficacia delle app nella promozione di stili di vita sani, sebbene un uso più assiduo del device appare associato a migliori risultati in termini di attività fisica.

Confrontando i risultati di questo studio con quelli ottenuti da altri trial clinici che esaminano l'impatto sulla sola attività fisica, i dati a supporto dell'efficacia sono limitati, non sempre uniformi e a volte discordanti.

Il counseling per l'alimentazione, soprattutto quando associato a materiale cartaceo di supporto, ha dimostrato di aumentare l'aderenza alla dieta mediterranea. Nello studio in oggetto il counseling era standardizzato per entrambi i gruppi, e tutti i partecipanti avevano ricevuto il materiale informativo. Tuttavia l'annesso uso di una app non ha mostrato differenze nei due gruppi. Questo dato concorda con la letteratura disponibile che mostra come ci sia scarsa evidenza sull'efficacia nel migliorare le abitudini alimentari, e i risultati presenti sono modesti e provenienti da studi con campioni piccoli.

Nonostante i dati poco incoraggianti, potrebbe essere comunque utile effettuare ulteriori studi per stabilire quali sottogruppi di popolazione possano beneficiare di interventi basati su tecnologie di informazione e comunicazione. Inoltre la relativa facilità nell'estrazione dei dati dalle app potrebbe mostrare promettenti potenzialità per fini di ricerca e aiutare a proporre approcci personalizzati.

Nel campo della prevenzione chi potrebbe ricevere aiuto dalle nuove tecnologie è il medico di medicina generale (MMG). Grazie al suo ruolo rappresenta il primo canale di comunicazione con il paziente. È lui, per esempio, che cerca di aiutare i propri assistiti a smettere di fumare o di bere alcol e ad avere uno stile di vita più sano. Queste sono azioni molto importanti, che richiedono impegno e tempo: informare sugli eventuali rischi connessi a uno stile di vita scorretto non basta a produrre un cambiamento. In letteratura l'intervento che ha mostrato i migliori risultati nell'ambito delle cure primarie è il counseling. Tuttavia quando si parla di counseling si intende quasi sempre un intervento che deve durare almeno 10 minuti, sfruttare qualche tipo di tecnica motivazionale, prevedere

sessioni di rinforzo a distanza di poche settimane e che presuppone la presenza di strumenti di automonitoraggio e di supporto. Si tratta inoltre di un'azione potenzialmente diretta alla totalità dei propri assistiti, il carico di lavoro risultante è estremamente gravoso. Per il MMG trovare il tempo necessario è estremamente difficile. Oltre a ricevere in ambulatorio, deve effettuare visite domiciliari e assolvere una quantità di compiti burocratici. Ulteriori problemi alla esecuzione del counseling sono l'assenza di formazione specifica, di materiale per l'apprendimento, di protocolli e di risorse.

Per superare questi ostacoli è necessario un nuovo modello organizzativo del lavoro, che preveda una gestione integrata delle cure e che assicuri la presenza di più operatori sanitari con ruoli ben definiti, ma collegati. Nello stesso studio appena esaminato, realizzato in Spagna nell'ambito della medicina generale, il counseling è stato effettuato dagli infermieri.

La speranza è che in Italia questo cambiamento avvenga al più presto, non solo per avere una maggiore incisività nella promozione della salute, ma per permettere il passaggio a un modello assistenziale fondato sulla medicina di iniziativa così da poter gestire al meglio la cronicità in tutti i suoi aspetti.

Infine operare sugli stili di vita del singolo individuo può non bastare a cambiare gli esiti di salute, ma è necessario uno sforzo corale, sostenuto da politiche sanitarie nazionali e regionali che abbiano come obiettivo migliorare la salute e il benessere nella comunità.

Bibliografia di riferimento

Jee H. *Review of researches on smartphone applications for physical activity promotion in healthy adults.* J Exerc Rehabil 2017;13:3-11.

Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Martin-Cantera C, et al. *Short-term effectiveness of a mobile phone app for increasing physical activity and adherence to the Mediterranean diet in primary care: a randomized controlled trial (EVIDENT II study).* J Med Internet Res 2016;18:e331.

World Health Organization. *Global status report on non-communicable diseases 2014.* Geneva: World Health Organization 2014.

Come e perché si inizia la Terapia Insulinica (insulina basale e rapida)

Piero Grilli

Presidente Sezione SIMG di Perugia

Obiettivi

- Individuare le situazioni in cui il MMG può iniziare autonomamente la Terapia Insulinica nel DM2
- Essere capace di iniziare la Terapia Insulinica nel DM2 nei casi di competenza del MMG
- Sapere come e con quali altri antidiabetici è possibile associare la Terapia Insulinica
- Iniziare e gestire, in integrazione con il collega diabetologo, la Terapia Insulinica con analoghi rapidi

Parole Chiave

Fallimento Secondario
Titolazione Insulina Basale
Titolazione Insulina Rapida

Indirizzo per la corrispondenza

PIERO GRILLI
grilli.piero@simg.it

Premessa

Negli ultimi anni la terapia insulinica si è in un certo senso semplificata grazie all'immissione in commercio degli analoghi dell'insulina rapida e delle insuline basali (a lunga durata d'azione), ma rimane ancora poco praticata dai medici di medicina generale (MMG) sia per la paura delle ipoglicemie (tuttavia meno frequenti utilizzando le molecole più recenti) sia perché anche le insuline basali sono state per un lungo periodo non prescrivibili direttamente dai medici di famiglia e, infine, anche perché rimane comunque il retaggio di una terapia considerata complessa e di specifica competenza dello specialista diabetologo.

Il diabete mellito tipo 2 (DM2), tuttavia, evolve naturalmente ed inesorabilmente (con tempi variabili) verso un progressivo peggioramento metabolico, indipendentemente dalla terapia usata per il deterioramento (per molteplici cause) della funzione beta cellulare con arrivo, prima o poi, alla terapia insulinica per il mantenimento del controllo glicemico.

Inoltre, grazie alle migliorate terapie e a un più attento follow-up della malattia (oltre che per il dilagare dell'obesità e della sedentarietà), la sopravvivenza e il numero dei pazienti diabetici tipo 2 sta progressivamente aumentando, per cui la percentuale di essi in terapia insulinica è destinata inevitabilmente a crescere.

Per tutti questi motivi è essenziale che anche il MMG acquisisca la capacità di gestire con competenza e appropriatezza la terapia insulinica nel paziente con diabete tipo 2.

Primo step

Il signor Antonio, impiegato in un'amministrazione pubblica, ha 59 anni ed è desideroso di pensionamento. La sua giornata lavorativa si conclude con il pranzo che la madre, affetta da DM2, prepara per lui e per il fratello, anch'egli diabetico. Nonostante la diagnosi di ipertensione arteriosa, comunicata 6 anni addietro, e il ricovero per infarto miocardico acuto risalente a 3 anni prima, Antonio continua a fumare 10-15 sigarette al dì, non svolgendo tra l'altro alcun tipo di attività fisica. La sua vita ha comunque subito un cambiamento radicale da 11 anni a questa parte quando, scoperto di soffrire di DM2, ha necessariamente dovuto intraprendere un'alimentazione più equilibrata con astensione dagli alcolici, e ha iniziato a essere, a suo dire, "vittima" della terapia ipoglicemizzante (metformina 2,5 g die inizialmente, poi associata a gliclazide 80 mg x 3 die e sitagliptin 100 mg die).

Da qualche anno, visto il buon controllo glicemico, non effettua più visite presso il centro diabetologico di riferimento, recandosi tuttavia regolarmente dal MMG per la verifica del diario glicemico e gli eventuali aggiusta-

menti terapeutici. Negli ultimi mesi i valori della glicemia, controllata sia a digiuno che dopo i pasti, sono più alti del solito. Il paziente si reca in visita di controllo presso il proprio MMG, con gli ultimi esami effettuati: gli ultimi 2 valori dell'emoglobina glicosilata sono stati 7,9%, e 8,5% negli ultimi 8 mesi.

Altri dati dalla cartella clinica del paziente:

- BMI = 27,8;
- ECG = pregresso infarto inferiore, rare extrasistoli sopraventricolari (BESV);
- PA = da seduto 135-88 mmHg, FC 78/min ritmica, controllo PA domiciliare tra 127-78 min e 140-88 max mmHg;
- EO = cuore: attività cardiaca ritmica, soffio sistolico 2/6 aortico e alla punta, itto non visibile né palpabile – torace: respiro aspro diffuso, non edemi declivi – esame obiettivo dei piedi: nella norma (ispezione negativa, diapason negativo, ma monofilamento positivo 2/3 punti piede destro).

Altri dati salienti dalla cartella: ecocolor Doppler arti inferiori e TSA 2 anni prima: “presenza di ateromasia diffusa agli arti inferiori e stenosi non emodinamicamente significative ai tronchi sopra aortici”.

Dati del monitoraggio domiciliare della glicemia dimostrano valori della glicemia a digiuno per oltre il 60% tra 160 e 180, e valori della glicemia post prandiale per meno del 60% > 160 mg/dl.

Il valore target di emoglobina glicosilata per Antonio è di 7,5% visto l'evento ischemico cardiaco che ha già presentato, la durata della malattia che supera i 10 anni e altre condizioni che dimostrano un alto rischio cardiovascolare (CV), anche se l'età relativamente giovane avrebbe potuto indurre a pensare ad un target più aggressivo.

Il MMG, avendo valutato il fallimento secondario della triplice terapia con ipoglicemizzanti orali, inizia il trattamento con insulina glargine.

Mantiene la terapia con sitagliptin 100 mg die, metformina 2,5 g die, e sospende la terapia con gliclazide per il rischio di episodi ipoglicemici importanti.

Box 1.

Perché il MMG ha deciso di iniziare la terapia con insulina analogo basale?

• Quale target glicemico ⁴

Il target di HbA_{1c} da raggiungere deve essere personalizzato in base alle caratteristiche personali cliniche e storiche della persona con diabete. Dobbiamo considerare alcuni parametri fondamentali: età, obesità, complicazioni, durata della malattia. Obiettivi glicemici meno stringenti: HbA_{1c} tra 7 e 8%. Diabete di lunga durata (> 10 anni), pazienti con controllo glicemico cronicamente insoddisfacente, pazienti con pregressi eventi CV, pazienti fragili per età e/o comorbidità, terapia tale da prevenire crisi ipoglicemiche.

Il nostro paziente presenta alcune di queste caratteristiche: diabete di durata maggiore di 10 anni, pregresso evento CV maggiore, non obeso, scarso controllo glicemico prolungato. Per questo il MMG ha definito il suo target di HbA_{1c} di 7,5%.

• Fallimento secondario

Un paziente con diabete tipo 2 in terapia con il dosaggio massimo consentito di farmaci ipoglicemizzanti orali (terapia piena) è definito in “fallimento secondario” quando il suo controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato (+ 0,5% di HbA_{1c}), dopo un congruo periodo di tempo (2-6 mesi) in cui tale target non è stato raggiunto.

Tuttavia mantenere sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c}, secondo il target personalizzato.

• Inizio trattamento insulinico ⁴

Iniziare con un'insulina basale per portare a target l'FPG (v. fenotipo glicemico). Un'insulina basale di nuova generazione, facile da titolare, che garantisca un ridotto rischio di ipoglicemie e di aumento di peso. Ok metformina: riduce il fabbisogno insulinico e previene l'aumento di peso. La gliclazide deve essere sospesa per l'alto rischio di ipoglicemie. L'inibitore del DPP-IV può essere associato alla terapia con insulina basale. In associazione a insulina basale, gli inibitori del DPP-IV riducono l'HbA_{1c} e il fabbisogno insulinico. Hanno effetto neutro sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. Sitagliptin, saxagliptin, alogliptin hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al placebo nell'incidenza di eventi CV maggiori e mortalità CV.

• Quale schema di terapia insulinica ⁴

L'iperglicemia è:

- prevalentemente a digiuno, quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia misurati a digiuno (o preprandiale) in automonitoraggio, > 60% sul totale delle misurazioni effettuate (ad es. 3 su 5 valori sono superiori al target);
- prevalentemente post-prandiale, quando vi sia una proporzione di valori di glicemia misurati a 1-2 ore dal pasto in automonitoraggio, > 60% sul totale delle misurazioni effettuate (ad es. 3 su 5 sono superiori al target).

Il nostro paziente presenta una prevalenza di iperglicemie a digiuno, pertanto si può avvalere di uno schema terapeutico basato sull'uso dell'insulina basale.

Secondo step

Con garbo e tatto il MMG comunica ad Antonio che ha bisogno di una terapia insulinica che gli sarà subito prescritta.

Antonio esprime qualche perplessità poiché teme un radicale e negativo cambiamento della propria vita e perché ha sentito dire che l'insulina è come la morfina: si somministra “nelle fasi terminali” della malattia.

Il MMG spiega che essa rappresenta invece una fase “naturale” dell'evoluzione della malattia. Anzi, Antonio si può considerare anche fortunato, perché, a fronte di una media di 5 anni dalla diagnosi per l'instaurarsi di un fallimento secondario, per lui il fallimento si è presentato dopo ben 11 anni.

Il MMG inizia la titolazione della insulina glargine, considerando le caratteristiche di Antonio. Scarsamente compliant ma comunque attento a seguire le indicazioni del proprio MMG, Antonio sceglie la metodica gestita dal medico e fornisce la sua di-

sponibilità telefonica per seguire le varie tappe della titolazione. Antonio inizia la terapia con glargine con 10 unità la sera a cena e riporta al MMG ogni 3 giorni i dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare.

I primi 3 valori della glicemia del mattino sono 162-174-188 mg/dl. Calcolando la media dei 3 valori che corrisponde a 174 mg/dl, il medico sceglie la prudenza come primo approccio decidendo di prescrivere 4 unità aggiuntive di insulina mentre secondo l'algoritmo derivato dallo studio Treat-To-Target avrebbe dovuto indicare un aumento di 6 unità di insulina.

A 3 mesi dall'inizio della terapia insulinica, il paziente ha raggiunto un adeguato compenso metabolico poiché presenta i seguenti valori (con 25 unità di insulina glargine):

- glicemia a digiuno media: 128 mg/dl;
- glicemia post-prandiale media: 154 mg/dl;
- HbA_{1c}: 7,1% (ricordiamo che il target per il nostro paziente era di 7,5%).

Box 2.

Come iniziare e titolare l'insulina basale? ²

Lo schema insulinico attuato con maggior frequenza nel diabete tipo 2 è la "basalizzazione". Lo studio clinico che per primo ha supportato questa strategia terapeutica è lo studio Treat-to-Target: studio multicentrico randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane, che ha confrontato, in 756 pazienti con HbA_{1c} > 7,5%, l'insulina glargine con la NPH una volta al giorno prima di coricarsi in aggiunta alla terapia antidiabetica orale ⁸.

Nonostante i risultati sovrapponibili di controllo glicemico a digiuno e HbA_{1c}, la glargine è risultata associata a un'incidenza di ipoglicemie sintomatiche, soprattutto notturne, inferiore (33,2 vs 22,7%, p < 0,05). Nello studio è stato proposto un semplice algoritmo di titolazione della dose d'insulina per ottenere un target di glicemia a digiuno ≤ 100 mg/dl.

Analogamente, lo studio *The predictable results and experience in diabetes through intensification and control to target: an international variability evaluation 303* (PREDICTIVETM 303) su 5.604 pazienti ha dimostrato l'efficacia dell'insulina Detemir nel migliorare il compenso glicemico in un setting di cure primarie su un periodo di 6 mesi. Lo studio proponeva un algoritmo semplificato di autocorrezione delle dosi d'insulina attuato direttamente dal paziente (303 Algorithm group): rispetto al basale (8,5%) l'HbA_{1c} è scesa a 7,5% nel gruppo algoritmo e a 8% nel gruppo convenzionale (p < 0,001) senza differenze in termini di episodi ipoglicemici. La consensus ADA-EASD consiglia di iniziare il trattamento insulinico basale con 0,1-0,2 UI/kg ⁵.

Al fine di un'appropriata titolazione, è abituale prescrivere ai pazienti un autocontrollo della glicemia una o più volte al giorno a seconda dello schema terapeutico utilizzato. Per la "basalizzazione", ad esempio, le modifiche della dose di insulina vengono attuate sulla glicemia a digiuno, ma per ottimizzare la gestione e/o per le eventuali variazioni terapeutiche può essere necessario un controllo molto intensivo, anche se transitorio. Un riferimento nelle scelte operative sono le raccomandazioni delle Linee Guida dell'*International Diabetes Federation* ¹⁰.

In sintesi, nella pratica clinica quotidiana bisogna rispettare alcune regole generali fondamentali: l'inizio della terapia insulinica deve avvenire per gradi, con prudenza e rischiando più la persistenza di un'iperglicemia in via di riassetto che un'ipoglicemia grave.

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale.

La corretta fenotipizzazione dell'iperglicemia si va pertanto a integrare con la "fenotipizzazione" della persona con diabete e permette di fare le scelte terapeutiche personalizzate, adeguate alla complessità biologica e psico-sociale di ogni singola persona.

Pertanto generalmente si inizia la terapia insulinica preferenzialmente con l'insulina basale (glargine, detemir, degludec), tranne il caso in cui prevalga nettamente ed esclusivamente l'iperglicemia post-prandiale (→ rapida ai pasti). Dall'uno e dall'altro caso è possibile passare successivamente alla basal plus.

Inizio della terapia con insulina basale (vantaggi)

- Una iniezione (no miscele).
- Utilizzo delle penne per aumentare l'accettazione della terapia.
- Titolazione graduale e semplice.
- Bassi dosaggi.
- Limitato impatto sul peso.
- Miglioramento del controllo glicemico.

Dose iniziale dell'insulina basale

- **Metodo 1: in base al grado di controllo glicemico iniziale.**
Con HbA_{1c} < 8% dose di 0,1 UI/kg di peso corporeo.
Con HbA_{1c} = 8-10% dose di 0,2 UI/kg di peso corporeo.
Con HbA_{1c} > 10% dose di 0,3 UI/kg di peso corporeo.
- **Metodo 2: in base al peso.**
Partire con una dose molto più bassa del necessario: 0,1-0,2 UI/Kg di peso corporeo attuale. Esempio: 70 kg = 14 unità.
- **Metodo 3: (preferibile) dose standard.**
Dose standard iniziale: 8-10 UI/die indipendentemente dal peso.

Titolazione della insulina basale ²

Target della FPG < 130 mg/dl (del mattino).

- **Metodo 1 (medico, modificato dallo studio Treat-To-Target).**
Controllare la glicemia a digiuno al mattino e fare la media sui 2-3 gg precedenti.
Aumentare la dose ogni 3 gg secondo l'algoritmo:
- 2 UI se FPG < 70 mg/dl (o più se necessario);
nulla FPG 70-130 mg/dl;
+ 2 UI se FPG > 130 e < 140 mg/dl;
+ 4 UI se FPG > 140 e < 160 mg/dl;
+ 6 UI se FPG > 160 e < 180 mg/dl;
+ 8 UI se FPG > 180 mg/dl;
- **Metodo 2 (paziente).**
Controllare la glicemia a digiuno e fare la media sui 3 gg.
Aumentare la dose ogni 3-5 gg sempre di 2 unità.

Terzo step

Dopo 3 anni Antonio presenta una HbA_{1c} moderatamente elevata che si mantiene su valori medi di 7,9% nelle ultime due rilevazioni e glicemie post prandiali sistematicamente > 180 mg/dl, prevalentemente dopo il pranzo che gli prepara la madre, come dimostrato dal profilo glicemico che porta in visione al MMG. I dati del monitoraggio domiciliare della glicemia dimostrano valori della glicemia post-prandiali a pranzo per oltre il 60% tra 184 e 220, e valori della glicemia a digiuno per meno del 60% > 130 mg/dl. Il MMG, dopo un consulto telefonico con il collega diabetologo di riferimento per la sua ASL, con il quale intrattiene da anni una stretta collaborazione e integrazione, tale da permettere anche contatti telefonici frequenti, che facilitano la gestione nel territorio anche di casi complessi e impediscono un uso improprio dei servizi di Il livello, decide per la seguente terapia: mantiene la terapia con insulina basale e metformina, introduce una insulina analogo rapido al pranzo iniziando con 4 UI e sospende Sitagliptin. La titolazione è stata eseguita sulla base delle glicemie post-prandiali che il sig. Antonio ogni 3 giorni riporta al MMG aumentando di 2 UI fino a raggiungere il target di 160 mg/dl.

Box 3.

Quando utilizzare la terapia insulinica basal plus? ⁴

Se glicemia a digiuno è a target, ma persistenti iperglicemie postprandiali e/o HbA_{1c} non a target.

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

Lo studio OPAL ⁶ effettuato in 316 soggetti, già in terapia insulinica basale con ipoglicemizzanti orali e in compenso glicemico non adeguato, ha dimostrato che l’aggiunta di un’iniezione al giorno di glulisina (dose iniziale 5 UI) al pasto con la maggiore escursione glicemica post-prandiale (indipendentemente dal fatto che sia a colazione o a pranzo) è in grado di portare l’HbA_{1c} nel 30,7% dei pazienti a valori ≤ 6,5% e di garantire nell’84,2% il target glicemico post-prandiale a 2h ≤ 135 mg/dl. In una simile casistica, 296 pazienti sono stati randomizzati per 48 settimane a due strategie d’intensificazione della terapia insulinica che basavano gli algoritmi di correzione sul semplice rilievo della glicemia pre-prandiale (SimpleSTEP) o su quello della glicemia pre- e post-prandiale (ExtraSTEP). Gli algoritmi si sono dimostrati ugualmente validi nel ridurre l’HbA_{1c} con analoghi tassi d’ipoglicemia. La dose del bolo utilizzata all’avvio della terapia era 4-6 UI di aspart. È interessante rilevare che al termine dello studio ben il 75% dei soggetti di entrambi i gruppi erano passati a terapia basal bolus.

Perché è stato sospeso l’inibitore DPP-IV?

Per le limitazioni del piano terapeutico che impone l’associabilità solo a insulina basale.

Titolazione della insulina analogo rapido ²

- Metodo 1.**
 Dose iniziale, UI = peso/20.
 2 UI x 40 kg.
 3 UI x 60 kg.
 4 UI x 80 kg.
 5 UI x 100 kg.
 6 UI x 120 kg.
 Aggiustare la dose ogni 2 gg facendo la media delle glicemie PP.
 Se glicemia PP < 100 → - 2 UI.
 Se glicemia PP = 100-160 → nessuna variazione.
 Se glicemia PP > 160 → + 2 UI.
 La stessa titolazione può essere fatta dal paziente sulla media dei ogni 3 giorni di PP.
 Se glicemia = 90-160 → stessa dose
 Se glicemia > 160 → + 1 UI.
- Metodo 2.**
 Iniziare con 4 UI. Modificare di 2-4 UI ogni 3 giorni fino all’obiettivo.

Box 4.

È corretto gestire un paziente complesso come il sig. Antonio nel setting della Medicina Generale? ⁷

Il MMG è e deve essere, al di fuori di ogni retorica, la figura cardine della gestione integrata dei pazienti cronici e il paziente affetto da DM2 ne è l’esempio tipico, anche di quelli a maggiore grado di complessità, malgrado questi, per le loro caratteristiche, necessitano di follow-up specialistici più frequenti.

La funzione del MMG nel disegno di gestione integrata dei pazienti cronici non va vista soltanto per il suo contributo clinico-assistenziale, ma anche per il “rapporto di fiducia” con il paziente, che sta alla base del “patto di cura” che rappresenta lo strumento-cardine per la “co-costruzione” del percorso assistenziale e per la responsabilizzazione e l’empowerment del paziente. Inoltre, egli è l’operatore che ha maggiore conoscenza del paziente, delle sue caratteristiche personali e socio-familiari.

Ovviamente la Medicina Generale deve darsi una nuova organizzazione per affrontare le nuove complessità e le AFT possono rappresentare il nuovo modello organizzativo delle cure primarie. Lo strumento necessario per gestire i pazienti con patologie croniche e relativa complessità non può che essere la Medicina di Iniziativa o Proattiva che già ha dato risultati importanti nelle realtà dove già da alcuni anni viene utilizzata.

Conclusioni

La terapia insulinica è uno strumento terapeutico estremamente importante anche nel diabete tipo 2 e una sua corretta gestione permette di raggiungere in sicurezza obiettivi personalizzati. Gli algoritmi di autogestione della terapia insulinica sono strumenti della gestione quotidiana che si sono dimostrati efficaci anche in contesti non sperimentali. Si sottolinea come questi strumen-

Tabella I. Terapia con insulina nel diabete tipo 2 ¹.

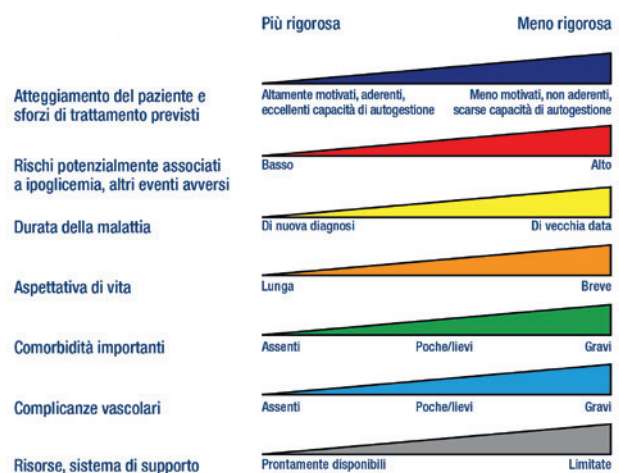
1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c} prestabiliti, in genere < 53 mmol/mol o 7%
2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 unità/die
4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera di > 0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi
5. Quando si avvia la terapia insulinica.
 - 5.1. Iniziare preferibilmente con un'insulina basale come glargine, detemir, ILPS o umana NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche.
 - 5.2. Oppure in seconda analisi utilizzare direttamente uno schema basal-bolus.
 - 5.3. Oppure in terza analisi utilizzare un analogo rapido ai pasti.
 - 5.4. Oppure, in casi particolari, in presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus
6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali

ti siano ancora più efficaci quando attuati da pazienti formati e resi autonomi attraverso percorsi di educazione terapeutica. Il MMG, in gestione integrata con il Team Diabetologico, deve quindi guidare il processo di titolazione e mantenimento della terapia insulinica, dove necessario attraverso la gestione diretta degli algoritmi, ma, quando possibile, favorendo l'autonomizzazione del paziente nella gestione delle modifiche della terapia, contesto ritenuto sicuro anche dalla letteratura sull'argomento (Tab. I, Fig. 1).

Bibliografia

- ¹ Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. www.standardsitaliani.it.
- ² Monge L. Un'appropriata titolazione dell'insulina come strumento per migliorare l'efficacia e l'aderenza della terapia insulinica nel diabete tipo 2. *MeDia* 2012;12:93-9.
- ³ Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito - Edizione per la Medicina Generale*. Torino: Infomedica - Formazione & Informazione Medica 2011.
- ⁴ Di Benedetto A, Ozzello A. *Gestione pratica del paziente in trattamento con insulina*. *MeDia* 2011;11:145-8.

Approccio alla gestione dell'iperglicemia

**Figura 1.**

Elementi di valutazione per la scelta della terapia (da Inzucchi et al., 2012, mod.) ⁵.

- ⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- ⁶ Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al.; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. *Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs*. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1178-85.
- ⁷ Grilli P. *La costruzione della rete di cura intorno al paziente diabetico e le nuove forme organizzative della medicina generale*. *MeDia* 2017;17:114-33.
- ⁸ Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- ⁹ Davies M, Storms F, Shutler S, et al. *Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine*. *Diabetes Care* 2005;28:1282.
- ¹⁰ International Diabetes Federation. *Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes*. 2009. www.idf.org/guidelines/self-monitoring.

Effetti di Exenatide a Rilascio Prolungato sul Controllo Metabolico di una paziente diabetica anziana con pluri-comorbidità

Francesco Mario Gentile

Dirigente Responsabile UOSVD Diabetologia Territoriale, ASL Bari; Specialista in Endocrinologia; Dottore in Scienza della Nutrizione Umana

Parole chiave

Anziano

Pluricomorbidità

La paziente T.R., di anni 70, seguita periodicamente presso ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia presenta in anamnesi:

- diabete mellito tipo 2 da circa 23 anni, complicato da nefropatia diabetica, retinopatia diabetica non proliferante;
- obesità;
- dislipidemia;
- cataratta;
- ipertensione arteriosa essenziale da circa 5 anni, complicata da retinopatia ipertensiva;
- ipotiroidismo chirurgico per asportazione di gozzo multi nodulare da intervento eseguito circa 8 anni fa.

Terapia in corso (metformina 2 g/die, sartanici rosuvastatina 20 mg).

A maggio 2015, la paziente presenta:

- scarso controllo metabolico (HbA_{1c} 9%, glicemia a digiuno 222 mg/dl);
- incremento ponderale (peso 104 kg, BMI 48 kg/m²);
- pressione arteriosa (PA) 150/90 mmHg.

I parametri di laboratorio erano alterati anche per il quadro lipidico (colesterolo-HDL 40, LDL 158, trigliceridi 201 mg/dl). Normale la funzione epatica e renale (creatinina 0,79 mg/dl, clearance creatinina 110 ml/min), microalbuminuria (262 mg/24 h).

Viene pertanto impostata terapia con exenatide 2 mg una iniezione sottocute a settimana. Si conferma la terapia ipotensiva invitando la paziente a ridurre l'uso di NaCl e soprattutto a seguire il regime dietetico impostato in precedenza e purtroppo disatteso parzialmente. Rinforzate le raccomandazioni sul movimento fisico.

A novembre 2016, dopo 6 mesi, la paziente torna a controllo e pur non esibendo la routine completa richiesta, evidenzia attraverso il SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*) un evidente miglioramento delle glicemie capillari medie sia pre- che post-prandiali; purtroppo il peso non aveva subito importanti riduzioni (solo 1,0 kg attribuibili anche solo all'uso di bilance diverse), la HbA_{1c} era 8,1% (-0,9) e la glicemia a digiuno 156 mg/dl.

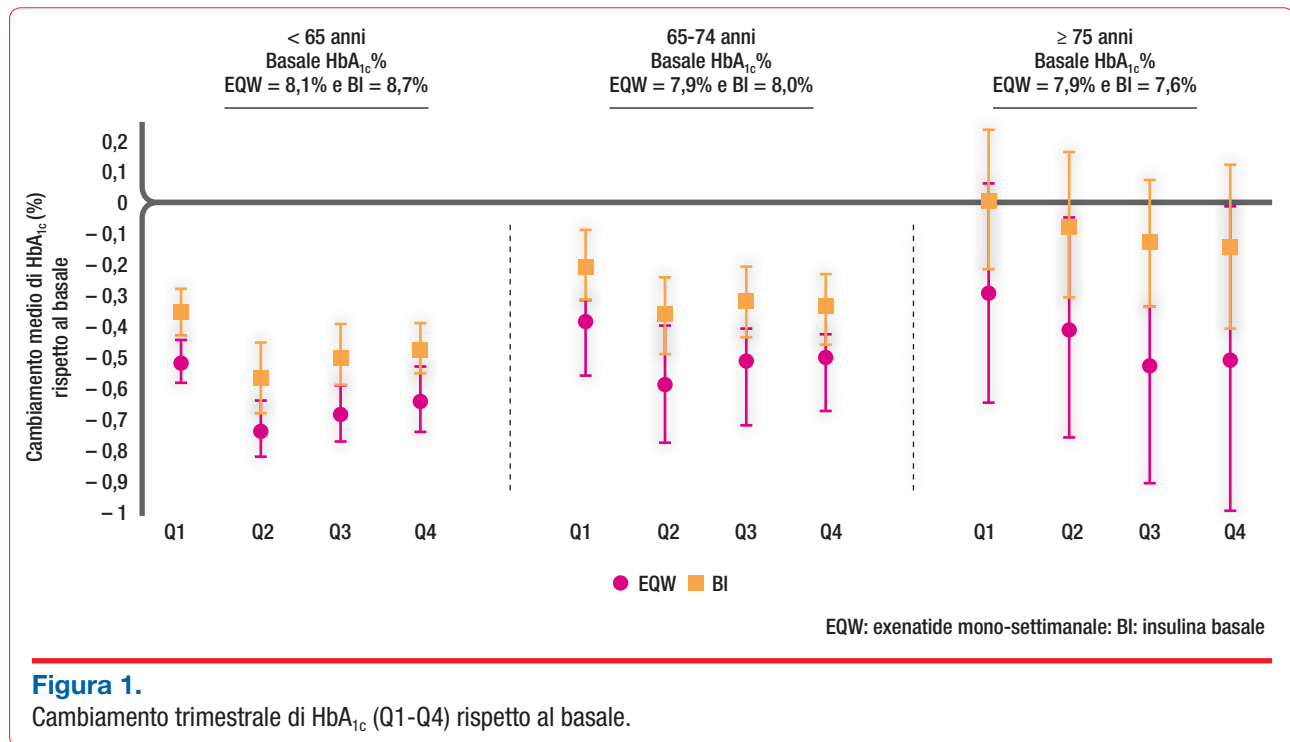
Al successivo controllo di maggio 2017 (un anno di distanza dall'inizio del trattamento), il quadro metabolico era caratterizzato da: HbA_{1c} 7,2%, glicemia a digiuno 137 mg/dl (vicina al target ipotizzato per la paziente), peso 98 kg con BMI (indice di massa corporea) 45 kg/m². La cenestesi era nettamente migliorata.

Riferiva tuttavia di non essere stata compliantemente ai consigli sullo stile di vita.

Migliorato il profilo lipidico (colesterolo-LDL 70 mg/dl, HDL 52 mg/dl, trigliceridi 148 mg/dl) e dei marker di progressione del danno renale (micro-

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO MARIO GENTILE
gent.francescomario@gmail.com



albuminuria 70 mg/24 h), miglioramento di PA 140/80 mmHg. Non ha riferito eventi di rilievo durante il periodo di trattamento.

Conclusioni

Il caso clinico presentato conferma i dati noti di efficacia e sicurezza di questa molecola, nell'ambito della classe dei *GLP1-receptor agonist*, e in particolare suggerisce un potenziale beneficio anche in categorie di pazienti come gli anziani che abitualmente sono esclusi da tali trattamenti ("l'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni di età è molto limitata" ¹). In questa tipologia di diabetici, spesso, dopo il fallimento della terapia orale, si opta per la basalizzazione, che comporta inevitabilmente svantaggi in termini di aumento di peso, rischio di ipoglicemie e riduzione della qualità di vita in generale.

Un recente lavoro (Fig. 1) nella cosiddetta *real world evidence* dimostra che l'efficacia di exenatide mono-settimanale è superiore a quella della terapia insulinica basale in pazienti con diabete tipo 2, indipendentemente dall'età ². È evidente che il caso riportato conferma nella real life la validità della terapia proposta.

Bibliografia

- ¹ *Exenatide a rilascio prolungato: riassunto delle caratteristiche del prodotto.*
- ² Loughlin AM. *Effectiveness and tolerability of therapy with exenatide once weekly vs basal insulin among injectable-drug-naïve elderly or renal impaired patients with type 2 diabetes in the United States.* Diabetes Obes Metab 2018;20:898-909.

Prevenzione Cardiovascolare primaria nel diabete mellito e nelle Ipercolesterolemie: come tradurre in pratica le indicazioni delle recenti Raccomandazioni SIPREC

Agostino Consoli¹, Massimo Volpe², Roberto Volpe³

¹ DMSI e CeSI-Met, Università G. d'Annunzio, Chieti-Pescara – membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC); ² Cattedra di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma – UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea, Roma – RCCS Neuromed, Pozzilli (IS) – Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC);

³ Servizio di Prevenzione e Protezione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma – membro del Comitato Scientifico della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

Prevenzione cardiovascolare: ipercolesterolemia e diabete, due problemi da affrontare

La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari rappresenta oggi uno strumento fondamentale per interferire in modo favorevole con la storia naturale di queste affezioni che rappresentano la più frequente condizione di malattia nel pianeta e particolarmente nei Paesi sviluppati. Inoltre, gli interventi di prevenzione sia non farmacologici che farmacologici sono in grado di ridurre in modo consistente gli eventi fatali e non fatali, assicurando, oltre a una conseguente riduzione della morbidità e della mortalità, una maggiore sostenibilità delle cure e probabilmente anche un aumento del numero di anni vissuti in benessere, elemento di grande importanza nell'ottica del progressivo incremento dell'aspettativa di vita.

Negli ultimi quattro decenni la cultura della prevenzione in ambito cardiovascolare è transitata da una concezione prevalentemente epidemiologica a un solido terreno clinico, in cui i medici possono operare tempestivamente ed efficacemente non solo identificando precocemente i fattori di rischio cardiovascolare e stimando il rischio individuale, ma anche prescrivendo le opportune modifiche dello stile di vita e i farmaci che oggi rappresentano un cardine terapeutico nelle strategie volte a ridurre il rischio cardiovascolare.

In particolare, il medico di medicina generale può svolgere un fondamentale ruolo nell'intercettare i pazienti a rischio e anticipare la progressione delle malattie cardiovascolari prevenendo gli eventi e interferendo in modo efficace con i fattori di rischio modificabili.

Nell'ambito dei fattori di rischio, peraltro, negli ultimi 10-15 anni si è assistito a un migliore controllo del fumo di sigaretta e anche dell'ipertensione arteriosa, in quest'ultimo caso anche in virtù della disponibilità di farmaci sempre meglio tollerati e più efficaci. Anche per quanto riguarda il controllo dell'ipercolesterolemia, le opportunità terapeutiche oggi disponibili offrono sempre maggiori garanzie sulla possibilità di controllare questo fattore di rischio cardiovascolare, che peraltro, come alcuni registri e dati epidemiologici dimostrano anche in Europa e in Italia, è ancora sotto trattato con conseguenti ricadute sul carico di malattia associato.

Il diabete mellito, che rappresenta uno dei fattori più insidiosi di quello che veniva definito il "deadly quartet", oggi può essere validamen-

Indirizzo per la corrispondenza

segreteria@siprec.it

te contrastato con strategie terapeutiche sempre più sicure, sempre meglio tollerate ed efficienti; tuttavia, la sua prevalenza nella popolazione tende a mostrare un costante aumento, soprattutto nelle cosiddette economie industriali, come l'Italia, ma anche nei Paesi emergenti e persino nei Paesi a basso reddito. Questa considerazione deve spingere sempre più a guardare al diabete non solo come malattia cronica a carattere degenerativo e associato ad alto rischio cardiovascolare, ma anche come malattia sociale, ancora insufficientemente controllata, che deve divenire un vero e proprio obiettivo prioritario di salute pubblica.

Per questi motivi, gli articoli oggetto di questa introduzione firmati da due esperti italiani di valore internazionale sono diretti a focalizzare le principali contemporanee strategie terapeutiche per la gestione dell'ipercolesterolemia e del diabete mellito in prevenzione primaria con lo scopo di stimolare sempre più i colleghi che operano nella medicina generale e nel territorio a identificare precocemente i fattori di rischio e a trattarli, senza dubbio attraverso le più opportune modifiche delle abitudini di vita non corrette, ma anche, ogni qual volta è necessario, con i farmaci che oggi possono controllare il fattore di rischio e cambiare la storia naturale della malattia.

Certamente, in questa ottica, vanno dati ai medici di medicina generale tutti gli strumenti più moderni, efficaci e sicuri che sono disponibili, superando le attuali limitazioni prescrittive, soprattutto per quanto riguarda la cura del diabete, che oggi ne riducono la capacità operativa. Un apparente risparmio legato a queste limitazioni, che certamente non possono essere collegate a differenze culturali o professionali e che riconoscono la loro causa in considerazioni di carattere economico, può in realtà tradursi in una spesa sanitaria maggiore, legata all'inevitabile maggiore numero di complicanze anche gravi, di infarti, ictus, patologie cardiovascolari e renali gravi, indagini strumentali, ospedalizzazioni e disabilità.

Questo apparente paradosso, che spesso caratterizza la medicina contemporanea e che è inevitabilmente collegato al costo del progresso, deve essere superato e sarà, a mio avviso (almeno è quanto auspico), superato presto non appena verranno restituite ai professionisti che operano nella Sanità Pubblica sul territorio le stesse prerogative e le stesse responsabilità dei colleghi specialisti o dei colleghi che operano negli ospedali pubblici o nelle strutture private. In questa ottica, il ruolo dei medici di medicina generale è importantissimo dopo l'evento acuto e cioè in prevenzione secondaria.

La battaglia per sconfiggere le malattie cardiovascolari passa per la prevenzione e richiede scelte tempestive, coraggiose e razionali allo stesso tempo al fine di garantire ai pazienti, e anche alle future generazioni, maggiore "salute" e per assicurare sostenibilità al nostro Sistema Sanitario Nazionale, che appare in forte sofferenza per la crescita continua e la domanda di cure ospedaliere e riabilitative, nonché per i costi crescenti legati al progresso tecnologico delle cure stesse.

Come raggiungere i target metabolici nei soggetti con diabete mellito tipo 2

I soggetti diabetici sono considerati ad "alto rischio" anche quando in prevenzione primaria. In essi, portare i livelli di HbA_{1c} al target desiderato riduce il rischio cardiovascolare¹. Tuttavia, almeno 3 grandi studi di intervento, condotti su pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) affetti in maggioranza da documentata malattia cardiovascolare e quindi in prevenzione secondaria, non sono riusciti a dimostrare un effetto protettivo del trattamento intensivo della glicemia nei confronti di eventi cardiovascolari maggiori². Negli studi citati, tuttavia, non essendo ancora disponibili terapie innovative, venivano usati farmaci tradizionali in grado di indurre ipoglicemia grave e/o associati a un aumento del peso corporeo. Questo potrebbe aver "mascherato" l'eventuale beneficio legato a un miglioramento del controllo glicemico. Recentemente sono stati condotti studi di sicurezza cardiovascolare in soggetti in trattamento con nuove classi di molecole approvate per il trattamento del DM2. In questi studi, condotti su soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare (più dell'80% in prevenzione secondaria), il trattamento con SGLT2 inibitori (empagliflozin e canagliflozin)^{3,4} e con agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide e semaglutide)^{5,6} non solo non risultava connesso con alcun aumento del rischio, ma, anzi, si associava a significativa riduzione di esso. Questo risultato potrebbe essere dovuto a un effetto diretto dei farmaci in questione, ma anche al miglioramento del compenso glicemico in assenza di quegli effetti collaterali (ipoglicemia, aumento di peso) tipici dei farmaci "tradizionali". Nello studio SUSTAIN-6, condotto con semaglutide, un'importante riduzione del rischio cardiovascolare si accompagnava a una significativa riduzione della HbA_{1c}, in assenza di un aumento delle ipoglicemie o di aumento ponderale⁶.

Quindi, anche se condotto in pazienti affetti in grande maggioranza da malattia cardiovascolare avanzata, i risultati dello studio SUSTAIN-6 e, soprattutto, i risultati dello studio UKPDS suggeriscono in maniera cogente che un'efficace prevenzione primaria del rischio cardiovascolare nei pazienti con DM2 non può prescindere dal raggiungimento, nelle fasi precoci della malattia, di un controllo metabolico ottimale, duraturo nel tempo e ottenuto senza aumento delle ipoglicemie e/o del peso corporeo, come del resto suggerito dalle recenti raccomandazioni per la prevenzione primaria del rischio emesse dalla Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC).

Ma quali sono le strategie terapeutiche migliori per ottenere un efficace controllo metabolico a lungo termine in soggetti con DM2 in prevenzione primaria?

Nelle fasi precoci della malattia, il DM2 è pauci o asintomatico. Pertanto ridurre la glicemia non allevia alcun sintomo e quindi non è percepito "benefico" dal paziente. Al contrario, viene percepito come fattore "peggiorativo" dello stato di salute qualora associato non solo a eventi avversi, ma anche semplicemente a modesti effetti collaterali (alterazioni dell'alvo, nausea, gonfiore).

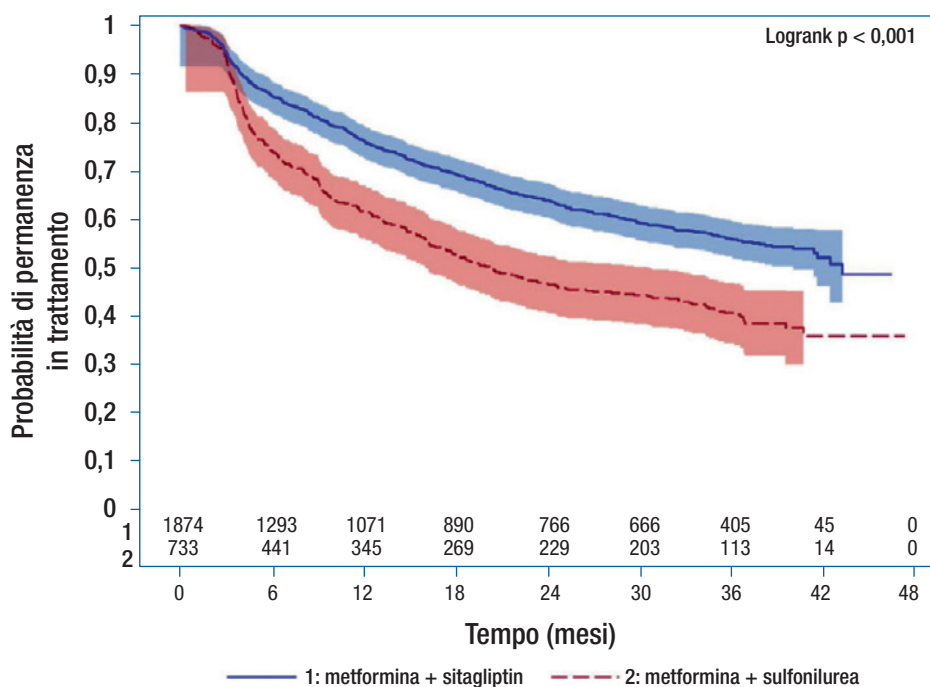


Figura 1.

Sitagliptin vs sulfoniluree: studio Odyssee. Stime di sopravvivenza prodotto-limite con numero di soggetti a rischio e Hall-Wellner Bands 95% (da Valensi et al., 2015, mod.)⁸.

re delle gambe, aumento di peso, disturbi della minzione ecc.). Un'ottima tollerabilità del farmaco, oltre alla sua piena sicurezza e alla facilità di assunzione, è quindi cruciale per un'adeguata compliance del paziente al trattamento, necessaria perché la terapia abbia e mantenga i suoi effetti nel lungo periodo.

A questo proposito, uno studio italiano su dati amministrativi documenta come la persistenza in terapia dei pazienti trattati con un inibitore della DPP-IV (sitagliptin) sia maggiore rispetto ai pazienti trattati con pioglitazone o con sulfonilurea⁷. Un altro studio osservazionale, Odissey⁸, ha dimostrato che pazienti trattati con sitagliptin + metformina hanno una maggiore permanenza in trattamento rispetto a quelli trattati con sulfonilurea + metformina (Fig. 1).

Del resto, i DPP-IV inibitori hanno migliore tollerabilità rispetto a tutti i farmaci usati per il trattamento del DM2: non sono associati a disturbi gastro-intestinali, non aumentano il rischio di ipoglicemia, non comportano un aumento di peso e non aumentano il rischio di infezioni genitali. Inoltre, non hanno bisogno di titolazione e non necessitano di automonitoraggio domiciliare della glicemia.

Oltre ad avere buona efficacia e ottimale tollerabilità, un farmaco usato in pazienti con DM2 deve aver dimostrato un'assoluta

sicurezza cardiovascolare. I *safety outcome trials* condotti finora con i DPP-IV inibitori hanno dimostrato per tre molecole della classe (sitagliptin, saxagliptin e alogliptin) un'ottima sicurezza cardiovascolare⁹. Tuttavia, i trial condotti con saxagliptin e alogliptin hanno lasciato dubbi circa una possibile associazione di queste molecole con un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso. Invece, nello studio TECOS¹⁰, condotto con sitagliptin, non si è osservato il minimo segnale di aumento del rischio di scompenso cardiaco, dimostrando la sicurezza di sitagliptin non solo relativamente agli eventi cardiovascolari, ma anche relativamente al funzionamento della pompa cardiaca. Inoltre una sotto-analisi dello stesso studio TECOS¹¹ dimostrava la sicurezza e la tollerabilità di sitagliptin anche in pazienti anziani, quindi per definizione più fragili rispetto ai pazienti di età più giovane.

Considerati quindi dati di sicurezza cardiovascolare, la facilità d'uso, la dimostrata tollerabilità e durabilità, i DPP-IV inibitori, e in particolare sitagliptin, rappresentano una scelta sicuramente consigliabile (in associazione a metformina) nei soggetti con DM2 in prevenzione primaria.

Gli SGLT2 inibitori sono ugualmente farmaci ad assunzione orale, efficaci sui livelli di HbA_{1c}, che non aumentano il rischio di

ipoglicemia e sono associati non ad aumento bensì a diminuzione del peso corporeo e della pressione arteriosa¹². Inoltre, in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, e, per la maggioranza, in prevenzione cardiovascolare secondaria, 2 farmaci della classe (empagliflozin e canagliflozin)^{3,4} hanno dimostrato di essere associati a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e, nel caso di empagliflozin, a una riduzione del rischio di morte cardiovascolare (verosimilmente “driven” da una riduzione del rischio di scompenso cardiaco legata all’azione diuretica della molecola)¹³. Non sembra tuttavia lecito estrapolare questi dati a una popolazione in prevenzione primaria. Per questo, laddove nei pazienti diabetici in prevenzione secondaria diverse linee guida suggeriscono oggi l’impiego di SGLT2 inibitori (o di agonisti del GLP-1 per i quali sia stato dimostrato un vantaggio cardiovascolare), nei pazienti diabetici in prevenzione primaria l’obiettivo principale resta quello di assicurare il miglior controllo glicemico possibile con la massima sicurezza, la massima tollerabilità e il minimo “discomfort” per il paziente¹⁴. Quindi, pur rappresentando gli inibitori di SGLT2 una valida scelta (specie quando è desiderabile una riduzione ponderale e un miglior controllo dei valori della pressione arteriosa), essendo le molecole di questa classe tollerate un po’ meno bene rispetto agli inibitori della DPP-IV (aumento della frequenza della minzione, possibilità di incorrere in infezioni genitali), l’impiego dei DPP-IV inibitori, e in particolare di sitagliptin alla luce dei dati sulla sicurezza, rappresenta, in questi pazienti, una valida scelta.

In conclusione, nei pazienti con DM2 in prevenzione cardiovascolare primaria l’obiettivo principale resta quello di raggiungere il miglior target glicemico possibile in assoluta sicurezza. In aggiunta quindi all’intervento sullo stile di vita, dove la metformina non sia sufficiente o non sia tollerata, la preferenza andrebbe data a farmaci che per sicurezza, tollerabilità e facilità d’uso impattino nella misura minore possibile la qualità di vita del paziente, permettendone così una persistente aderenza alla terapia.

Come raggiungere i target metabolici nel paziente ipercolesterolemico

Le MCV su base aterosclerotica si possono in gran parte prevenire e aspetto fondamentale di tutte le strategie di prevenzione cardiovascolare è trattare l’ipercolesterolemia e in particolare gli elevati livelli di colesterolo-LDL¹⁵. Purtroppo, però, i dati dell’Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare ci dimostrano che, in Italia, lo stato di controllo dell’ipercolesterolemia rimane insufficiente, essendo adeguatamente trattati solo il 24% degli uomini e il 17% delle donne¹⁶. Per questo motivo, ai fini di una più efficace prevenzione cardiovascolare, appare fondamentale migliorare il livello di diagnosi dell’ipercolesterolemia e il controllo del colesterolo-LDL.

Ma con quale strategia e con che intensità trattare l’ipercolesterolemia? Molto dipende dal profilo di rischio del paziente che è dato non solo dall’entità dell’ipercolesterolemia, ma anche dalla copresenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e dalla presenza o meno di pregressi eventi cardiovascolari. Attualmente il sistema di valutazione del rischio cardiovascolare più utilizzato in Europa è lo SCORE¹⁵, che stima il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari su base ischemica a 10 anni. In base a esso, possiamo classificare il rischio cardiovascolare del nostro paziente ipercolesterolemico in molto elevato, elevato, moderato e basso. E a seconda della categoria rischio, varierà il livello di colesterolo-LDL (C-LDL) raccomandato (Tab. I). Nel caso in cui il paziente sia in prevenzione secondaria il rischio si classifica automaticamente come molto elevato.

Il trattamento dell’ipercolesterolemia non può prescindere da un’alimentazione ipolipidica (con riduzione, in modo particolare, dei grassi saturi e assunzione privilegiata di alimenti quali cereali integrali, pesce, verdure e frutta). Non sempre però con essa si riesce a raggiungere i valori di C-LDL raccomandati¹⁵.

Per efficacia e sicurezza, i farmaci di riferimento sono le statine. Esse, in funzione del tipo e della dose impiegata, possono

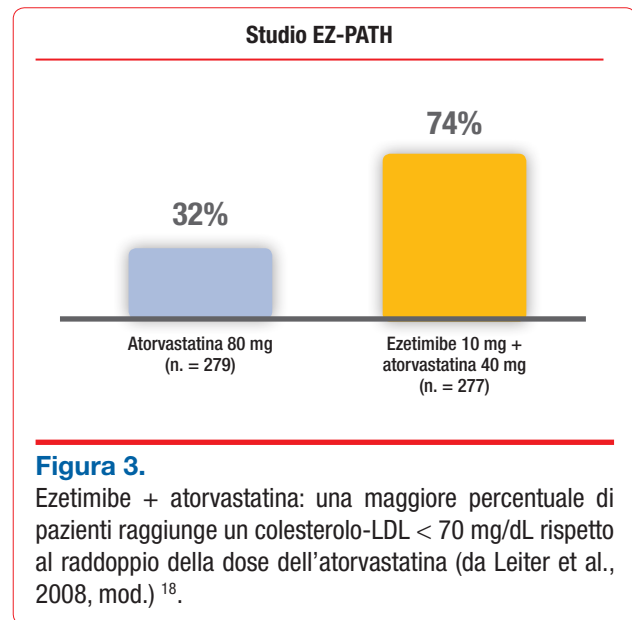
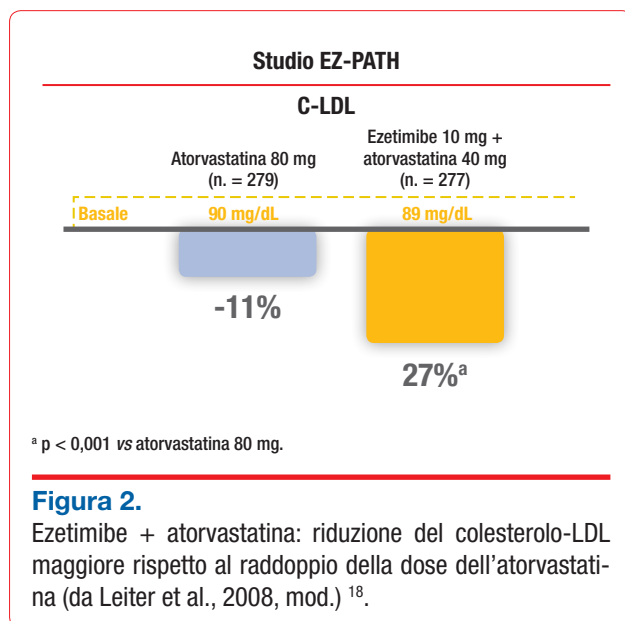
Tabella I. Categorie di rischio (da Catapano et al., 2016, mod.)¹⁵.

Classe di rischio	Soggetti con	Obiettivo terapeutico raccomandato di C-LDL
Molto elevato	Score \geq 10% Prevenzione secondaria Diabete con danno d’organo Insufficienza renale severa	< 70 mg/dL oppure riduzione del C-LDL di almeno il 50%
Elevato	Score \geq 5 - < 10% Colesterolemia > 310 mg/dL Diabete senza danno d’organo Pressione arteriosa \geq 180/110 mmHg Insufficienza renale moderata	< 100 mg/dL oppure riduzione del C-LDL di almeno il 50%
Moderato	Score \geq 1 - < 5%	< 115 mg/dL
Basso	Score < 1%	< 115 mg/dL

ridurre il C-LDL anche e oltre il 50%¹⁷. La riduzione nel tempo della colesterolemia si accompagna a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità non solo cardiovascolare, ma anche totale¹⁷. Gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci nella maggior parte dei casi sono di modesta entità ma, potendo portare a una sospensione della terapia, possono essere causa di un mancato raggiungimento dei target. Tra gli effetti indesiderati ricordiamo l'incremento delle transaminasi e le mialgie con astenia muscolare e/o aumento dei livelli di creatinfosfochinasi che, seppur frequenti, raramente conducono a una vera miopatia¹⁷. Inoltre, le statine possono aumentare l'incidenza di diabete mellito fino anche al 10% dei pazienti trattati, probabilmente per un'influenza delle statine sulla secrezione e sulla sensibilità all'insulina¹⁷. Tuttavia, vi è accordo unanime da parte della comunità scientifica circa l'indicazione all'impiego delle statine nei pazienti diabetici, in virtù degli evidenti benefici ottenuti nella prevenzione di eventi cardiovascolari anche in questa categoria di pazienti¹⁵.

Nei casi di intolleranza alle statine, ma anche e soprattutto nei casi in cui si debba essere più incisivi al fine di raggiungere l'obiettivo terapeutico, possiamo ricorrere a terapie aggiuntive quali l'ezetimibe e gli inibitori della PCSK9. Altre terapie come la lomitapide e della LDL-afesi sono riservate al trattamento dei pochissimi pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote¹⁵, gestiti dal medico specialista.

L'ezetimibe, bloccando la proteina trasportatrice *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1) che è coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo, ne inibisce l'assorbimento e, conseguentemente, riduce i livelli di C-LDL di circa il 20%¹⁸. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante, essendo diverso e complementa-



re rispetto a quello delle statine, ne permette l'associazione in assoluta tranquillità (non sono riportati importanti effetti indesiderati) con un beneficio aggiuntivo sia in termini di maggiore possibilità di raggiungere valori di C-LDL target (Figg. 2, 3)¹⁸, sia di ridurre gli eventi cardiovascolari.

Nello studio IMPROVE-IT, ad esempio, in cui oltre 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con simvastatina (40 mg) ed ezetimibe (10 mg), l'altro con simvastatina (40 mg) e placebo: se già nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare non diabetici l'associazione simvastatina-ezetimibe aveva prodotto una riduzione di eventi cardiovascolari del 18%, nel sottogruppo di pazienti diabetici (n. 4.933, 27% del campione), la riduzione è stata ancora maggiore: del 24% per l'infarto miocardico e del 39% per l'ictus ischemico¹⁹. Inoltre, va sottolineato che a un'ulteriore stratificazione tra pazienti di età > 75 anni vs ≤ 75 anni, il trattamento di associazione ezetimibe-statina è risultato maggiormente protettivo nei pazienti anziani, pazienti di per sé a rischio elevato, a prescindere dalla malattia diabetica, con una riduzione del rischio relativo dell'end-point primario del 20% (Fig. 4)¹⁹.

Gli anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 (*Protein Converterase Subtilisin-Kexin 9*) agiscono inibendo la degradazione del recettore per le LDL, aumentano la clearance delle LDL con una riduzione del C-LDL fino al 60-70% in aggiunta rispetto alle statine ed ezetimibe¹⁵. L'impiego di tali farmaci per via dell'alto costo di ogni singola dose (che viene somministrata ogni due settimane per via sottocutanea), è attualmente regolato da un rigido piano terapeutico, che li rende di fatto non accessibili al medico di medicina generale.

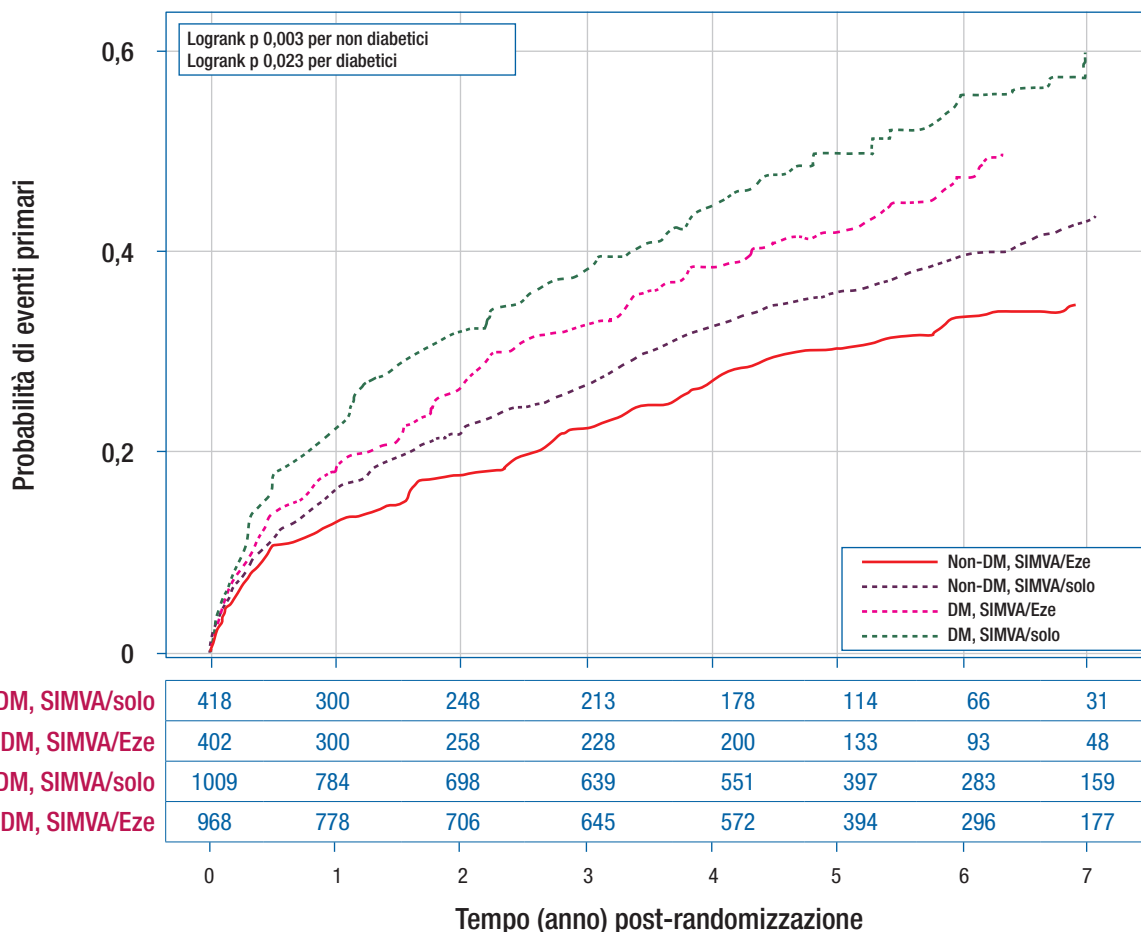


Figura 4. Curve di KM per l'end-point primario in soggetti con età > 75 (da <http://circ.ahajournals.org>, mod.).

Bibliografia

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 2 Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycaemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:36-50.
- 3 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 4 Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
- 5 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 6 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;375:1834-44.
- 7 Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, et al. Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:463-72.
- 8 Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab* 2015;4:231-8.
- 9 Scherthaner G, Cahn A, Raz I. Is the use of DPP-4 inhibitors associated with an increased risk for heart failure? Lessons from EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S210-8.

- ¹⁰ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. *Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:232-42.
- ¹¹ Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; TECOS Study Group. *Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*. Diabetes Care 2017;40:494-501.
- ¹² Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, et al. *A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment*. Expert Opin Drug Saf 2018;17:293-302.
- ¹³ Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. *How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG outcome trial*. Diabetes Care 2018;41:356-63.
- ¹⁴ Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, et al. *Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: primum non nocere*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:759-66.
- ¹⁵ Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- ¹⁶ Giampaoli S, Vannuzzo D; Gruppo di Ricerca del Progetto Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. *La Salute degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014*. G Ital Cardiol 2014;4:1-31S.
- ¹⁷ Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials*. Lancet 2010;376:1670-81.
- ¹⁸ Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease*. Am J Cardiol 2008;102:1495-501.
- ¹⁹ Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; On behalf of the IMPROVE-IT investigator. *Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: results from IMPROVE-IT*. Circulation 2017 Dec 20. pii: CIRCULATIONAHA.117.030950. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950 [Epub ahead of print].

Con il supporto incondizionato di MSD



Con il patrocinio di:



XVI CORSO DI FORMAZIONE BASE MEDICI IN AFRICA

Genova, 24-26 maggio 2018

Presidente: Prof. E. Berti Riboli
Direttore del corso: Prof. L. De Salvo



Dal 24 al 26 maggio si terrà a Genova, presso il Salone Blu dell'Acquario di Genova, la sedicesima edizione del corso base di Medici in Africa, rivolto a medici, infermieri e ostetriche che intendano svolgere azioni di volontariato nei paesi africani o in altri paesi in via di sviluppo. Il corso si propone di fornire, in tempi brevi, informazioni sulla situazione sanitaria in Africa, cenni di auto-protezione dalle più frequenti malattie endemiche, cenni di diagnosi e terapia di malattie tropicali di frequente riscontro, la gestione delle emergenze (pratica su manichino). Inoltre fornisce l'esperienza di colleghi che sono già stati in tali zone e mette in contatto i futuri cooperanti con alcune delle organizzazioni (Onlus e Ong) che lavorano e/o che gestiscono ospedali nei paesi in via di sviluppo. Il Corso è a numero chiuso, con un numero minimo di 20 e numero massimo di 45 partecipanti e sarà accreditato ECM (21.5 crediti formativi).

Il costo dell'iscrizione al corso è di 300 euro per i medici e 200 euro per gli infermieri e ostetriche.

Per le iscrizioni al corso e ulteriori informazioni contattare:

MEDICI IN AFRICA ONLUS

Segreteria Organizzativa

Lunedì-venerdì 09.45/13.45 - Tel. 010 3537274

mediciinafrica@unige.it
www.mediicinafrica.it