

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

### Direttori Scientifici

*A. Arcangeli, G. Medea*

### Comitato di Redazione

*U. Alecci, A. Di Benedetto, A. Ozzello, M. Passamonti*

### Presidente AMD

*C.B. Giorda*

### Presidente SIMG

*C. Cricelli*

### Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. • Pisa

### Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

### Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

### Ufficio Editoriale

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**A.N.E.S.**  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

## Editoriale

Piani terapeutici e gestione del diabete mellito di tipo 2 in Medicina Generale

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

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

### Aggiornamento

Incretine: novità e razionale d'uso

*E. Mannucci* ..... 93

### Pratica professionale

Terapia personalizzata del diabete tipo 2: la nuova sfida

*A. Ceriello* ..... 98

### Governo clinico

Strumenti per la gestione delle malattie croniche in Medicina Generale

*G. Medea, I. Cricelli* ..... 103

### Caso clinico

Metformina, HbA<sub>1c</sub> non a target: cosa fare ...

*C. Artale* ..... 107

## Report Congressi e Convegni

XVIII Congresso Nazionale AMD

*A. Di Benedetto* ..... 112

## Notizie dal Web

Informatica applicata alla medicina

*G. Medea* ..... 114

## Una pagina per il paziente

Automonitoraggio domiciliare della glicemia

*A. Ozzello* ..... 116

## Notizie dal mondo del farmaco

Terapia insulinica per il 21° secolo: attualità e prospettive

*M.C. Rossi, A. Nicolucci* ..... 118

Liraglutide nel continuum terapeutico del diabete di tipo 2

*M.C. Rossi, A. Nicolucci* ..... 123

La terapia insulinica nel diabete di tipo 2: luci e ombre

*E. Mannucci* ..... 128

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 2, vol. 11, 2011 ..... 132

## NORME REDAZIONALI

**MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche** è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM. Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

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

### Norme generali

#### Testo:

In lingua italiana, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- titolo del lavoro
- parole chiave (dove richiesto)
- riassunto (dove richiesto, non più di 200 parole)
- nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
- il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze
- la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);
- titolo e didascalie delle tabelle e delle figure
- bibliografia
- eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte)

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

**Tabelle:** devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana.

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi tre Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

#### Esempi di corretta citazione bibliografica per:

##### Articoli e riviste:

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

##### Libri:

Tajana GF. *Il condrone*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

##### Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

**Ringraziamenti**, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

**Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure** devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I **farmaci** vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

### Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

**Modalità di invio:** CD-ROM o DVD; è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacineditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

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

**Illustrazioni:** inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; *software e formato:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); *nome del/i file:* inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: tif; .eps).

### Norme specifiche per le singole rubriche

**Editoriali:** sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

**Sezione formativa:** comprendono lavori con finalità formative e con argomenti che riguardano la gestione diagnostica e terapeutica del diabete, delle malattie metaboliche e delle relative complicazioni. Sono previsti anche argomenti relativi all'organizzazione dell'assistenza integrata. Di regola i testi non devono superare 8 cartelle da 2000 battute. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e dalle parole chiave. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci.

**Articoli di aggiornamento:** possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte da 2000 battute. Sono previste parole chiave, 1/2 figure e al massimo 3 tabelle. Bibliografia: massimo 40 voci.

**Casi clinici:** vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale. Il testo (8 cartelle da 2000 battute) deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e al massimo di 10 riferimenti bibliografici essenziali. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

**Report Congressi:** sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

**Notizie dal web:** sono previste 2,5 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

**Una pagina per il paziente:** sono previste 4 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

### Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia € 60,00; estero € 45,00. Questo fascicolo € 25,00. Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Pisa - Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 - E-mail: info@pacineditore.it - <http://www.pacini medicina.it>

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

*In copertina:* Duomo di Chieri

(foto di Enzo Gastaldi, per gentile concessione di Comuni-Italiani.it)

Finito di stampare nel mese di Settembre 2011 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

## Piani terapeutici e gestione del diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale

**Gerardo Medea**  
**Claudio Cricelli\***

Responsabile Area Metabolica,  
SIMG, Brescia; \* Presidente  
Nazionale SIMG, Firenze

### PAROLE CHIAVE

Appropriatezza prescrittiva • Note AIFA  
• Registri AIFA

### CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it

Da molti anni oramai i medici di medicina generale (MMG) italiani prescrivono molti farmaci del prontuario facendo riferimento alle indicazioni d'uso delle cosiddette "Note AIFA", oppure previa primaria autorizzazione da parte di un Centro Specialistico, attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico soggetto a scadenza ed eventuale rinnovo.

A proposito delle note, sul sito AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) si legge:

"Le Note sono uno strumento regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico. Rappresentano, tuttavia, delle indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le Note hanno, soprattutto, la finalità di garantire ai cittadini un uso appropriato dei farmaci, promuovendo tra i medici e tra i pazienti, l'impiego corretto dei medicinali secondo prove di efficacia consolidate. Le Note limitative, prodotte dall'Agenzia Italiana del Farmaco, sono uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali. Originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, le Note sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le Note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple.

La revisione periodica delle Note risponde, quindi, appieno all'esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Nel corso del tempo, infatti, le Note hanno subito un'evoluzione nei contenuti e nelle finalità, sempre per tenere conto delle novità emerse sull'efficacia dei singoli farmaci o sulla presenza e frequenza di reazioni avverse".

Abbiamo sempre dichiarato, senza ipocrisie e un po' in controtendenza, la nostra simpatia al sistema delle note, sottolineando che in molti casi esse marcano solo un limite tra "prescrivibilità" e "rimborsabilità" dei farmaci, differenza non sempre chiara a medici e pazienti. Non solo. Esse mettono anche in risalto l'appropriatezza basata sull'evidenza o pongono chiare limitazioni prescrittive laddove le evidenze mancano o sono incerte, sollevando il medico dal difficile compito di scegliere se prescrivere "in coscienza" ciò che non è sostenuto dalla "scienza" e quindi senza una ragionevole certezza di dare beneficio al paziente.

Ma, soprattutto perché – la storia di molte Note c'è lo insegna – esse rappresentano spesso un sistema di prescrizione transitorio, superato il quale i medici di famiglia (Mdf) ne assumono la piena responsabilità prescrittiva, superando di fatto ogni regola restrittiva.

I Piani Terapeutici AIFA, invece, rappresentano una modalità molto diversa di coinvolgimento del MMG nella prescrizione di un determinato farmaco. Di fatto, in questi casi, la podestà di prescrivere (e forse anche di non prescrivere) un farmaco è sottratta alla facoltà del Mdf. Per alcuni farmaci, addirittura, la prescrizione può avvenire solo da parte dei Centri Specialistici autorizzati (cosiddetti "registri AIFA"), che sono obbligati a un monitoraggio intensivo circa efficacia e sicurezza, mediante una scheda da compilare e spedire attraverso un portale Internet.

La motivazione per la quale l'Agenzia vincola al monitoraggio intensivo alcuni farmaci è legata al fatto che essi "pur essendo innovativi dal punto di vista del meccanismo d'azione, non hanno ancora dimostrato una superiorità di efficacia e una sicurezza d'uso rispetto alle alternative già disponibili".

Sacrosanti per alcune classi di farmaci (un esempio per tutti: le eritropoietine destinate a patologie non di pertinenza gestionale e terapeutica del MMG), i piani terapeutici ci lasciano tuttavia perplessi per altre molecole di provata efficacia/sicurezza e destinate a patologie croniche (come il DMT2) per le quali la responsabilità clinico-gestionale ricade prevalentemente sul MMG.

La permanenza di questi farmaci nell'attuale regime prescrittivo con registro\piano terapeutico redatto esclusivamente dallo specialista, presenta alcuni evidenti paradossi: i MMG sono vincolati a prescrivere farmaci (nel caso di molecole soggette a Piano Terapeutico) che non conoscono e per i quali manca spesso un'adeguata informazione scientifica, poiché le Aziende farmaceutiche coinvolte la reputano inutile e/o improduttiva quando invece la scelta di utilizzare o meno una molecola soprattutto se innovativa dovrebbe scaturire da un confronto continuo fra lo specialista e il MMG.

D'altra parte, seppur gestiti inizialmente dallo specialista, tali farmaci devono essere utilizzati anche dal MMG nel rispetto del concetto della "continuità terapeutica", tipica delle patologie croniche.

Nel caso specifico poi dei farmaci con Registro via Internet se la scelta è anche legittimata dalla necessità di un congruo periodo di sorveglianza per valutare eventuali effetti avversi, in realtà essa è vanificata proprio per il mancato e globale coinvolgimento del professionista che più di tutti ha funzioni di farmacovigilanza.

Altri possibili effetti collaterali negativi che ne potrebbero derivare sono:

- "sensazioni negative" permanenti nei confronti del farmaco al di là dell'eventuale abolizione del piano terapeutico;
- l'inerzia terapeutica, per cui se un paziente avesse bisogno del farmaco con necessità del Piano esso, interpretato come una barriera, potrebbe ritardare o impedire al paziente l'accesso alle cure;
- difficoltà logistiche del paziente di accedere al Centro Specialistico per ottenere il piano terapeutico.

Crediamo che per i farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza destinati a patologie croniche gestite anche e/o soprattutto dai MMG, una volta dichiarato che la spesa per il loro utilizzo può essere sostenuta dal SSN, *la responsabilità prescrittiva del MMG deve essere piena*.

Tuttavia, esistono da parte nostra alcune proposte che possono andare incontro alle legittime necessità dell'Agenzia del Farmaco. I MMG Italiani (in Europa non è così) hanno attualmente un ruolo marginale nel monitoraggio post-registrativo dei nuovi farmaci: in realtà essi potrebbero essere coinvolti molto di più anche come diretti prescrittori in accordo e collegamento con i centri di diabetologia (s'intende con regole ben definite e concordate) con molti rilevabili vantaggi:

- l'identificazione in modo rapido e preciso della popolazione eleggibile al nuovo trattamento anche da avviare in consulenza al Centro. I MMG italiani dispongono di cartelle cliniche

densissime di dati e potenti sistemi di monitoraggio/analisi degli stessi (vedi altro articolo su MilleGPG sempre su questo numero della rivista);

- la garanzia, già nella fase di monitoraggio, di una più equa e ampia accessibilità al nuovo trattamento;
- il monitoraggio del farmaco in condizioni di *usual care* (tenuto conto che il MMG dispone dei dati relativi ad altre patologie acute e croniche e degli eventi non medici);
- la continuità assistenziale in caso di successivo passaggio a un normale regime prescrittivo;
- l'immediata segnalazione degli eventuali eventi avversi (giacché i MMG incontrano i pazienti anche per ragioni diverse rispetto alla patologia in essere e l'accessibilità ai MdF è in genere più rapida e semplice);
- un accorciamento dei tempi per le valutazioni di efficacia/sicurezza, grazie al coinvolgimento in tempi molto rapidi del numero di pazienti ritenuto necessario.

Riteniamo, infine, che la medicina di famiglia possa svolgere un ruolo fondamentale per le valutazioni di HTA (*Health Technology Assessment*) cioè di costo/efficacia dei nuovi trattamenti, che dovrebbero per il futuro essere il vero banco di prova per l'autorizzazione all'uso a carico del SSN.

Infatti, l'obiettivo dell'organizzazione sanitaria moderna è (o dovrebbe essere) quello di governare costi e risultati delle cure. E se oggi appare improponibile, data l'esiguità delle risorse disponibili rispetto ai bisogni, "definire gli obiettivi di cura adeguando le risorse" come l'ipotesi opposta cioè "definire le risorse e adeguare gli obiettivi di cura", la terza logica alternativa è quella di "governare gli outcome clinico-sanitari di cura attraverso un controllo dei costi, guidato dall'efficienza clinica e organizzativa".

Gli Stati, dunque, potranno permettersi solo l'innovazione efficace e *cost/effective* o meglio ancora *cost/effectiveness*, cioè l'innovazione che dimostra la sua efficacia clinica comprovata nelle condizioni d'uso reali.

Le nostre proposte, ne siamo consapevoli, sono "impegnative", ma crediamo che sia giunto il momento di prenderci, come medicina di famiglia, le nostre responsabilità alle quali non intendiamo sottrarci, poiché crediamo che esse ci saranno attribuite da parte dell'Agenzia in modo direttamente proporzionale alla stima e all'autorevolezza che l'Agenzia stessa accredita alla professione. Se da un lato la Medicina Generale è – come spesso e sempre più si afferma – strategica e al centro del nostro Sistema Sanitario, dall'altro essa è disponibile a un suo pieno coinvolgimento in questi processi di miglioramento dell'efficacia/efficienza. L'impegno delle Società Scientifiche sarà quello di realizzare un programma formativo orientato ai contenuti e agli argomenti che sono oggetto di regolamentazione da parte dell'AIFA, privilegiando l'integrazione culturale e operativa tra MMG e specialisti e di fornire ai professionisti tutti gli strumenti operativi necessari per agire in piena trasparenza e consapevolezza.

## Incretine: novità e razionale d'uso

### Edoardo Mannucci

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

#### PAROLE CHIAVE

GLP-1 • DPP-4 •  
Rischio cardiovascolare

### Riassunto

I farmaci basati sulle incretine comprendono due nuove classi di molecole indicate nel diabete mellito di tipo 2, che sfruttano le potenzialità terapeutiche del sistema del *glucagon-like peptide-1*: in maniera diretta, come gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1*, oppure indirettamente, come gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4, che inibiscono la degradazione e quindi aumentano la concentrazione circolante del *glucagon-like peptide-1* endogeno. Sia nell'uno che nell'altro caso si ottiene una stimolazione della secrezione insulinica e un'inibizione della produzione di glucagone, ambedue glucosio-dipendenti, che concorrono a ridurre l'iperglicemia con basso rischio ipoglicemico. Gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1*, somministrati una o due volte al giorno, riducono la glicemia e l'HbA<sub>1c</sub> in misura maggiore rispetto agli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 e alla maggior parte dei farmaci orali; inoltre, essi hanno il vantaggio di determinare un significativo calo ponderale. Essi hanno però lo svantaggio di indurre frequentemente nausea, soprattutto all'inizio del trattamento, e di richiedere una somministrazione per via sottocutanea. Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 sono invece farmaci orali; non provocano né aumento né riduzione del peso e hanno un profilo di tollerabilità particolarmente interessante essendo pressoché privi di effetti collaterali. Essi sembrano essere particolarmente efficaci sull'iperglicemia post-prandiale, soprattutto nei pazienti più anziani. Gli effetti sui vari fattori di rischio (in particolare sulla pressione arteriosa) e le azioni dirette sul miocardio e sulle pareti vasali suggeriscono la possibilità che i farmaci basati sulle incretine abbiano effetti cardiovascolari favorevoli anche indipendentemente dalla riduzione della glicemia, ma ciò dovrà essere confermato con specifici trial.

### Le terapie basate sulle incretine

Le incretine sono ormoni gastrointestinali secreti in fase post-prandiale, che agiscono sulle cellule  $\beta$ -pancreatiche stimolando la secrezione insulinica. Il principale di questi ormoni è il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); un ruolo fisiologico rilevante, anche se quantitativamente meno cospicuo, è svolto dal *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP).

La stimolazione della secrezione insulinica da parte delle incretine è tipicamente glucosio-dipendente; essa si manifesta, cioè, quando la glicemia è elevata, ma non quando è normale o bassa. Le incretine hanno quindi la potenzialità di ridurre l'iperglicemia senza provocare ipoglicemia. Inoltre, il GLP-1, agendo direttamente sul sistema nervoso centrale e indirettamente attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico, inibisce l'appetito e l'assunzione di cibo e induce una riduzione del peso corporeo. Tutto ciò rende le incretine particolarmente interessanti, sul piano teorico, quale trattamento per il diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Purtroppo, la loro rapidissima degradazione, soprattutto a opera della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), e la conseguente brevissima emivita (pochi minuti), ne rende impossibile l'impiego clinico. La ricerca farmacologica ha sviluppato due strategie alternative per superare questo limite: da un lato, si sono identificati agonisti recettoriali del GLP-1 resistenti all'azione della DPP-4, e quindi dotati di emivita più lunga; dall'altro, si sono ricercati inibitori della DPP-4, capaci di ridurre la degradazione e quindi di aumentare le concentrazioni del GLP-1 (e del GIP) endogeni. Da questa ricerca sono nate numerose molecole, alcune delle quali già disponibili per l'impiego clinico, che mostrano proprietà assai interessanti per la terapia del DMT2.

#### CORRISPONDENZA

EDOARDO MANNUCCI  
edoardo.mannucci@unifi.it

Il meccanismo d'azione degli agonisti del recettore del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4 è riassunto nella Figura 1. La stimolazione dei recettori del GLP-1 (da parte dell'ormone endogeno, nel caso degli inibitori della DPP-4, oppure direttamente da parte del farmaco, nel caso degli agonisti recettoriali), determina, oltre a un aumento della secrezione insulinica, anche una inibizione – essa pure glucosio-dipendente – della secrezione di glucagone, che contribuisce all'azione sulla glicemia. Sul piano sperimentale, le incretine sono in grado di inibire i processi apoptotici  $\beta$ -cellulari e di stimolare la formazione di nuove  $\beta$ -cellule pancreatiche; sia gli agonisti del recettore del GLP-1 che gli inibitori della DPP-4 determinano, nei roditori, un aumento della massa  $\beta$ -cellulare. Ciò induce a ipotizzare una possibile azione favorevole sulla funzione  $\beta$ -cellulare e sulla capacità di secrezione insulinica a lungo termine, che deve però essere ancora confermata da studi clinici ad hoc nell'uomo. Esistono inoltre dati, ancora preliminari e controversi, su possibili effetti insulino-sensibilizzanti<sup>1,2</sup>.

## Efficacia ipoglicemizzante di inibitori DPP-4 e agonisti recettoriali del GLP-1

Una mole consistente di studi registrativi di fase III, arricchita da diversi trial post-registrativi e da alcune estensioni in aperto a medio termine, consente ormai di disegnare con sufficiente precisione il quadro dell'azione ipoglicemizzante a breve e medio termine degli inibitori della DPP-4 e degli agonisti recettoriali del GLP-1.

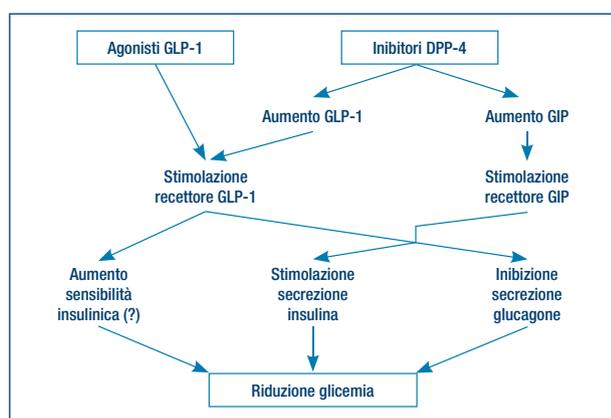
Gli inibitori della DPP-4, che sono farmaci orali, in una o due somministrazioni giornaliere, hanno effetti sulla HbA<sub>1c</sub> simili, a breve-medio termine, a quelli delle sulfaniluree, dei glitazoni o dell'acarbose, almeno quando vengono somministrati in associazione alla metformina. Esistono trial che ne dimostrano l'efficacia anche in monoterapia, oppure in combinazione con glitazoni, sulfaniluree, o in triplice terapia assieme a metformina e sulfaniluree. Alcuni studi hanno dimostrato che, in associazione all'insulina, possono determinare ulteriori riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> diminuendo al tempo stesso il fabbisogno di insulina. Sebbene mostrino una certa efficacia

anche sulla glicemia a digiuno, gli inibitori della DPP-4 sembrano possedere maggiori effetti sull'iperglicemia post-prandiale<sup>3</sup>. Riguardo agli agonisti del recettore del GLP-1, che devono essere somministrati per via sottocutanea una o due volte al giorno, essi sono efficaci sia in monoterapia che in combinazione con la metformina, le sulfaniluree, i glitazoni o in associazione di due farmaci (metformina e sulfaniluree, oppure metformina e glitazoni). Vari studi di combinazione con l'insulina sono in corso, ma i risultati non sono ancora disponibili. Nei confronti diretti con altri farmaci, gli agonisti recettoriali del GLP-1 hanno mostrato efficacia uguale o superiore a sulfaniluree e glitazoni e pari a quella dell'insulina<sup>4</sup>. Inoltre, essi riducono la glicemia e l'HbA<sub>1c</sub> in misura maggiore rispetto agli inibitori della DPP-4<sup>5,6</sup>. Ciò è dovuto al fatto che le concentrazioni di farmaco attivo che si raggiungono in corso di trattamento sono decisamente più elevate rispetto a quelle di GLP-1 misurabili durante la terapia con inibitori della DPP-4<sup>7</sup>.

## Tollerabilità di inibitori DPP-4 e agonisti recettoriali del GLP-1

Gli inibitori della DPP-4 sono tra i farmaci meglio tollerati disponibili per la cura del diabete. Essi sono pressoché privi di effetti collaterali percepibili dal paziente; l'unica eccezione potrebbe essere rappresentata da una incidenza lievemente superiore al placebo di congestione nasale e nasofaringiti<sup>3</sup>. Non si hanno ipoglicemie, a meno che non vengano combinati con le sulfaniluree o l'insulina, e non si osserva alcun aumento ponderale – al contrario, in alcuni trial il peso corporeo sembra ridursi lievemente<sup>3</sup>. È stata suggerita la possibilità di una maggior incidenza di pancreatiti acute durante il trattamento con inibitori della DPP-4<sup>8</sup>, ma questa ipotesi non ha trovato alcuna conferma nei trial clinici<sup>3</sup> e negli studi epidemiologici sistematici<sup>9</sup>.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1, che oltre alla glicemia e all'HbA<sub>1c</sub> riducono in maniera consistente anche il peso corporeo, sono associati alla comparsa, abbastanza frequente, di nausea e talora di vomito<sup>4</sup>. Questi effetti collaterali sono comuni all'inizio del trattamento ma tendono ad attenuarsi e scomparire, con il tempo, nella grande maggioranza dei casi. È interessante notare che il calo ponderale si verifica anche nei pazienti che non riferiscono effetti collaterali gastrointestinali e non è quindi attribuibile alla nausea. Anche gli agonisti recettoriali del GLP-1, come gli inibitori della DPP-4, non determinano ipoglicemia a meno che non vengano associati alle sulfaniluree o all'insulina. Riguardo a possibili eventi avversi più gravi, le segnalazioni di casi di pancreatite acuta<sup>8</sup> non trovano riscontro nei trial clinici<sup>4</sup> e negli studi epidemiologici<sup>9</sup>. È stato ipotizzato anche che il trattamento con agonisti del GLP-1 possa comportare un aumento del rischio di tumori della tiroide<sup>8</sup>, e in particolare di carcinomi midollari (a cellule C). In effetti, nei roditori la stimolazione protratta del recettore del GLP-1 stimola la proliferazione delle cellule C della tiroide, ma ciò non si osserva nei primati, né in modelli cellulari umani in vitro<sup>10</sup>; contrariamente a quanto avviene nel ratto e nel topo, gli agonisti recettoriali del GLP-1 non stimolano la secrezione di calcitonina<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Meccanismo d'azione degli inibitori della DPP-4 e degli agonisti recettoriali del GLP-1.

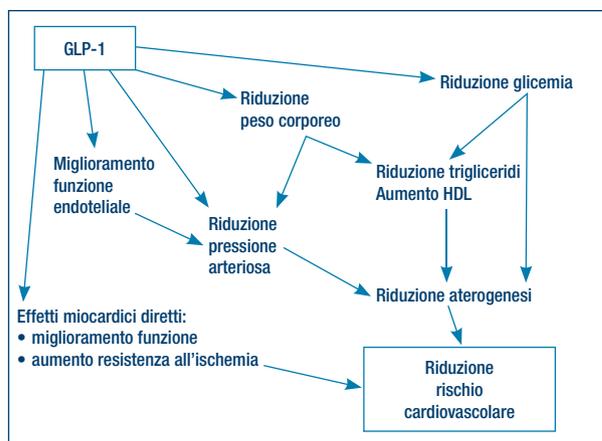
## Effetti cardiovascolari delle terapie con incretine

Oltre a ridurre efficacemente la glicemia e l'HbA<sub>1c</sub> senza indurre ipoglicemia, i farmaci che agiscono sull'asse delle incretine hanno anche altri effetti potenzialmente favorevoli sul rischio cardiovascolare. Sia gli agonisti del recettore del GLP-1 che, in misura minore, gli inibitori della DPP-4, riducono la pressione arteriosa – in particolare quella sistolica. Inoltre, gli agonisti recettoriali riducono il peso corporeo in misura ancora maggiore dei farmaci specifici per l'obesità<sup>12</sup> e, nel trattamento protratto, mostrano azioni favorevoli sul quadro lipidico, forse dipendenti dal calo ponderale. Una mole crescente di evidenze sperimentali e di studi pilota mostra inoltre che la stimolazione del recettore del GLP-1 ha effetti diretti sulle pareti vasali (aumento della funzione endoteliale) e sul miocardio (miglioramento della funzione, resistenza al danno ischemico) che possono teoricamente condurre a una riduzione del rischio cardiovascolare<sup>13</sup>. L'insieme degli effetti cardiovascolari delle incretine è riassunto nella Figura 2.

Sono in corso vari trial a lungo termine per verificare l'effetto degli agonisti del recettore del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4 sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Già adesso, però, i trial disponibili, seppure di breve durata e disegnati per obiettivi diversi, possono fornire qualche indicazione interessante. Gli studi (prevalentemente registrativi) con gli agonisti recettoriali del GLP-1 mostrano infatti una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo<sup>14</sup>.

## Il panorama delle molecole disponibili

Sia per gli inibitori della DPP-4 che per gli agonisti recettoriali del GLP-1 esiste una gamma di molecole abbastanza complessa,



**Figura 2.** Effetti cardiovascolari del GLP-1.

destinata a divenire ancora più variegata nel corso dei prossimi mesi e anni.

L'elenco degli inibitori della DPP-4, con le relative caratteristiche, è riportato nella Tabella I. Non esistono evidenze di reali differenze di efficacia e tollerabilità tra le varie molecole: tutte determinano una inibizione pressoché completa della DPP-4 e tutte sono abbastanza specifiche per l'enzima. Le differenze, quindi, sono principalmente di ordine cinetico. A eccezione del vildagliptin, che ha un'emivita più breve, tutte le altre molecole hanno una cinetica compatibile con la monosomministrazione giornaliera. Le vie di eliminazione sono invece parzialmente differenziate: prevalentemente renale per la maggior parte delle molecole, quasi esclusivamente bilio-fecale per il linagliptin, che potrebbe quindi essere più adatto all'impiego nel paziente con insufficienza renale moderata o grave. Le differenze nell'impostazione del piano di sviluppo clinico possono condizionare diversità nella scheda tec-

**Tabella I.** Gli inibitori della DPP-4.

MOLECOLA	N. SOMM.	POSOLOGIA	INDICAZIONI
Sitagliptin	1	100 mg/die	Monoterapia (intolleranza alla metformina) In aggiunta a metformina In aggiunta a pioglitazone In aggiunta a sulfanilurea In aggiunta a metformina e sulfanilurea In aggiunta ad insulina
Vildagliptin	2	50-100 mg/die	In aggiunta a metformina In aggiunta a pioglitazone In aggiunta a sulfanilurea
Saxagliptin	1	5 mg/die	In aggiunta a metformina In aggiunta a pioglitazone In aggiunta a sulfanilurea
Alogliptin	1	--	In via di registrazione
Linagliptin	1	--	In via di registrazione

**Tabella II.** Gli agonisti del GLP-1 presenti e futuri.

MOLECOLA	POSOLOGIA	FASE DI SVILUPPO
Exenatide	2 volte al giorno	In commercio
Liraglutide	1 volta al giorno	In commercio
Exenatide LAR	1 volta alla settimana	In via di approvazione
Taspoglutide	1 volta alla settimana	III (sospesa)
Albiglutide	1 volta alla settimana	III
Lixisenatide	1 volta al giorno	III
Semaglutide	1 volta al giorno	III

nica dei vari farmaci, le cui indicazioni non sono perfettamente sovrapponibili.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 si differenziano maggiormente tra loro per cinetica. Il capostipite della classe – exenatide – ha una emivita relativamente breve (circa 2 ore), tale da garantire concentrazioni terapeutiche soltanto per le 5-6 ore successive all'iniezione. Per questo motivo, deve essere somministrato due volte al giorno, prima dei pasti principali. Liraglutide, che ha un'emivita tale da garantire la copertura terapeutica per 24 ore, viene invece somministrato una volta al giorno. Grazie alle sue caratteristiche cinetiche, liraglutide presenta un'efficacia maggiore di exenatide sulla glicemia a digiuno, al prezzo di un effetto lievemente inferiore sulla glicemia post-prandiale; il risultato complessivo, comunque, è di una maggior efficacia di liraglutide, rispetto a exenatide, sull'HbA<sub>1c</sub><sup>15</sup>. Varie nuove molecole sono destinate ad aggiungersi alle due esistenti nel corso dei prossimi anni (Tab. II); alcune di queste sono già in fase avanzata di sviluppo clinico e saranno quindi disponibili tra pochissimi anni. Nella maggior parte dei casi, si tratterà di farmaci con una emivita molto lunga, tale da consentire la somministrazione (sempre per via sottocutanea) settimanale o addirittura bisettimanale o mensile, riducendo in maniera notevole l'impatto della terapia per il paziente.

## Le incretine in pratica: la selezione dei pazienti

Il numero delle opzioni farmacologiche disponibili per la terapia del DMT2 è ormai abbastanza vasto; disponiamo infatti di metformina, acarbose, sulfaniluree, pioglitazone, repaglinide e insulina. Gli inibitori della DPP-4 e gli agonisti recettoriali del GLP-1 arricchiscono ulteriormente il panorama, rendendo l'impostazione della terapia ancora più complessa.

Esiste un ampio consenso sul fatto che la metformina debba essere il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete; gli inibitori della DPP-4 possono rappresentare un'alternativa in quei casi in cui la metformina non è tollerata o è controindicata. Il farmaci basati sulle incretine trovano però il loro impiego prevalente e più caratteristico quali terapie di combinazione, in aggiunta ad

altre molecole. Vari studi hanno dimostrato che sia gli inibitori della DPP-4 che gli agonisti del recettore del GLP-1 sono efficaci anche in aggiunta alle sulfaniluree, oppure a combinazioni di metformina e sulfaniluree; questo, però, non sembra essere il loro impiego più razionale. Infatti, quando vengono associati a stimolatori della secrezione insulinica, si perde uno dei loro vantaggi essenziali, che è l'assenza di rischio ipoglicemico. Inoltre, pazienti che falliscano alle sulfaniluree per esaurimento funzionale delle  $\beta$ -cellule pancreatiche hanno scarse probabilità di rispondere favorevolmente alle incretine, il cui bersaglio principale è appunto la  $\beta$ -cellula. È invece assai più logico associare queste molecole alla metformina e/o ai tiazolidinedioni.

I dati clinici disponibili indicano che l'efficacia degli inibitori della DPP-4 dipende da una corretta scelta dei pazienti. Queste molecole, infatti, sembrano avere un maggiore effetto sull'HbA<sub>1c</sub> nei pazienti con iperglicemia prevalentemente post-prandiale<sup>16</sup>. Inoltre, gli inibitori della DPP-4 hanno effetti particolarmente favorevoli nei pazienti più anziani, nei quali anche il vantaggio del basso rischio ipoglicemico riveste maggiore importanza. L'introduzione di queste molecole consente di raggiungere con maggior sicurezza obiettivi ambiziosi di controllo metabolico anche nei soggetti meno giovani per i quali, in passato, si rinunciava spesso a intensificare la terapia per timore degli effetti collaterali.

Riguardo agli agonisti recettoriali del GLP-1, essi hanno la caratteristica fondamentale di determinare, oltre a una cospicua riduzione della glicemia (non solo post-prandiale, ma anche a digiuno) e dell'HbA<sub>1c</sub>, anche un calo ponderale rilevante. Ciò li rende i farmaci di prima scelta, in aggiunta alla metformina o a combinazioni di farmaci orali, nei pazienti obesi con DMT2. La riduzione del peso corporeo, oltre a influire favorevolmente sul controllo metabolico e sul profilo di rischio cardiovascolare, può funzionare da fattore motivante, migliorando l'aderenza alla terapia.

## Bibliografia

- Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology 2007;132:2131-57.
- Holst JJ. *The physiology of glucagon-like peptide-1*. Physiol Rev 2007;87:1409-39.

- <sup>3</sup> Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. *Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35.
- <sup>4</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
- <sup>5</sup> Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al.; DURATION-2 Study Group. *Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial*. *Lancet* 2010;376:431-9.
- <sup>6</sup> Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. *1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial*. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.
- <sup>7</sup> DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. *Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, crossover study*. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-52.
- <sup>8</sup> Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. *Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies*. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
- <sup>9</sup> Garg R, Chen W, Pendergrass M. *Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis*. *Diabetes Care* 2010;33:2349-54.
- <sup>10</sup> Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. *Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation*. *Endocrinology* 2010;151:1473-86.
- <sup>11</sup> Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. *GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:853-60.
- <sup>12</sup> Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al.; NN8022-1807 Study Group. *Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Lancet* 2009;374:1606-16.
- <sup>13</sup> Mannucci E, Rotella CM. *Future perspectives on glucagon-like peptide-1, diabetes and cardiovascular risk*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:639-45.
- <sup>14</sup> Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. *Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:215764.
- <sup>15</sup> Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD-6 Study Group. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. *Lancet* 2009;374:39-47.
- <sup>16</sup> Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. *Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials*. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:362-72.

## Sezione di autovalutazione

### 1. I farmaci attivi sulle incretine determinano:

- un aumento glucosio-dipendente della secrezione insulinica e una riduzione glucosio-dipendente della secrezione di glucagone
- una riduzione glucosio-dipendente della secrezione insulinica e un aumento glucosio-dipendente della secrezione di glucagone
- un aumento glucosio-dipendente della secrezione insulinica e di glucagone
- una riduzione glucosio-dipendente della secrezione insulinica e di glucagone

### 2. Rispetto agli inibitori della DPP-4, gli agonisti recettoriali del GLP-1:

- sono ugualmente efficaci, ma hanno più effetti collaterali
- fanno perdere peso in maniera simile
- sono meno efficaci, ma con minori effetti collaterali
- sono più efficaci, ma con maggiori effetti collaterali

### 3. Gli agonisti del recettore del GLP-1:

- non hanno effetti sulla pressione arteriosa
- determinano un lieve aumento della pressione arteriosa
- riducono la pressione arteriosa anche indipendentemente dal calo ponderale
- riducono la pressione arteriosa, come conseguenza della riduzione del peso

### 4. Il GLP-1, a livello cardiaco:

- non ha effetti diretti
- aumenta la funzione ventricolare sinistra
- rende il miocardio più resistente all'ischemia
- b + c

## Terapia personalizzata del diabete tipo 2: la nuova sfida

### Riassunto

Uno dei primi passi nella gestione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 è stabilire degli obiettivi nei valori di glicemia e quindi di HbA<sub>1c</sub>. La scelta di uno specifico obiettivo di HbA<sub>1c</sub> per un dato paziente comporta la valutazione del bilancio tra rischio di complicanze legate all'iperglicemia e rischio correlato alla terapia, il tutto nel contesto della situazione clinica generale. Eventuali condizioni di comorbidità, lo stato psicologico, la capacità di prendersi cura di sé, considerazioni economiche e il sistema di supporto familiare e sociale sono aspetti ugualmente cruciali nella valutazione dell'intensità della terapia. L'individuazione degli obiettivi di HbA<sub>1c</sub> ha ricevuto una ulteriore spinta dopo la pubblicazione dei risultati di recenti studi clinici in pazienti anziani con diabete mellito tipo 2 conclamato e che non hanno dimostrato alcun beneficio da una terapia ipoglicemizzante intensiva sugli esiti di tipo cardiovascolare. Il limitato numero di prove disponibili suggerisce che obiettivi glicemici vicini alla normalità dovrebbero essere lo standard per i pazienti più giovani con un'insorgenza relativamente recente del diabete mellito tipo 2 e con nessuna o scarse complicanze micro- e macrovascolari, con l'obiettivo di prevenire tali complicanze nel corso dei molti anni futuri. Invece, obiettivi più alti dovrebbero essere considerati per pazienti più anziani con una lunga storia di diabete mellito tipo 2 e/o con evidenza di malattia cardiovascolare. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha recentemente sviluppato un algoritmo terapeutico personalizzato allo scopo di meglio rispondere a questa emergente necessità.

È ben noto che i pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) hanno un maggior rischio di sviluppare malattie aterosclerotiche vascolari (CVD) e complicanze microvascolari. I risultati dei recenti grandi trial multicentrici su pazienti con DMT2 hanno reso meno chiaro l'effetto dell'ottimizzazione del controllo glicemico per prevenire queste sequele. L'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha testato l'effetto di un controllo più intensivo, rispetto a uno meno intensivo, della glicemia in pazienti (età media 53 anni) con una neo diagnosi di DMT2<sup>1</sup>. I risultati, simili a quelli evidenziati dal *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) in pazienti con DMT1<sup>2</sup>, hanno dimostrato che una terapia intensiva ritarda l'insorgenza e riduce la progressione dell'albuminuria e della retinopatia, ma non diminuisce il rischio di infarto miocardico (MI). Solo un follow-up a 10 anni dell'UKPDS ha evidenziato un tasso ridotto di MI, nonostante l'HbA<sub>1c</sub> convergesse a valori di circa 8% dopo 2 anni<sup>3</sup>.

I risultati dello studio UKPDS contrastano con i dati epidemiologici che evidenziano un aumento esponenziale della CVD all'aumentare della HbA<sub>1c</sub>. Tre trial multicentrici di grandi dimensioni, condotti su pazienti più anziani (età 60-66) con un DMT2 conclamato e/o fattori di rischio multipli, o un precedente evento cardiovascolare, hanno messo alla prova se un controllo ancora più intensivo della glicemia avrebbe ridotto il rischio di CVD. Lo studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) ha testato l'effetto di un controllo intensivo rispetto al controllo standard (HbA<sub>1c</sub> 6% rispetto a 7-7,9%) sugli eventi cardiovascolari<sup>4</sup>. Il controllo glicemico intensivo in questo trial della durata prevista di 5 anni è stato interrotto dopo una media di follow-up di 3 anni e mezzo a causa di un aumento della mortalità per ogni causa e per eventi cardiovascolari senza dimostrare alcuna riduzione nell'outcome primario (un insieme costituito da MI non fatale, ictus non fatale e morte per CVD). L'*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) trial ha valutato l'effetto di una diminuzione dell'HbA<sub>1c</sub> a 6,5% o meno sugli outcome vascolari<sup>5</sup>. Il

### Antonio Ceriello

Insitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), e Centro de Investigacion Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabolicas Asociadis (CIBERDEM), Barcelona, Spain

### PAROLE CHIAVE

Terapia personalizzata • Target glicemici • Fenotipizzazione

### CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO  
aceriello@clinic.ub.es

*Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) ha coinvolto pazienti (per il 97% uomini) con uno scarso controllo del DMT2<sup>6</sup>, e ha valutato gli effetti sulla riduzione degli outcome cardiovascolari di un livello dell'HbA<sub>1c</sub> inferiore al 6% rispetto a valori tra l'8 e il 9%. Anche se entrambi questi studi clinici – sia ADVANCE che VADT – non hanno evidenziato alcun aumento della mortalità, essi non hanno tuttavia dimostrato alcun effetto benefico di un controllo intensivo della glicemia sugli outcome macrovascolari composti.

Inoltre, il controllo glicemico intensivo ha determinato un aumento di peso ed episodi di ipoglicemia grave da 2 a 3 volte superiori. Contrariamente a quanto si verifica con i risultati ottenuti sulla CVD, tutti e quattro gli studi hanno riportato un effetto benefico del controllo intensivo della glicemia su diversi outcome microvascolari, con una comune prevenzione dell'albuminuria. Un controllo più stringente della glicemia ha migliorato anche gli outcome relativi a retinopatia e neuropatia sia nello studio UKPDS che nell'ACCORD<sup>178</sup>.

Questi risultati hanno portato a valutare le implicazioni cliniche di tali studi: il ruolo di un controllo intensivo della glicemia nella prevenzione delle complicanze, e il modo in cui si potrebbero bilanciare i potenziali benefici derivanti da tale controllo rispetto ai rischi per il singolo paziente, e su come stabilire un obiettivo glicemico appropriato per ogni singolo soggetto.

Queste domande sono state poste nel contesto della pubblicazione di linee guida con diversi obiettivi relativi all'HbA<sub>1c</sub> da parte di diverse organizzazioni professionali; linee guida largamente basate su risultati di studi clinici precedenti o di dati epidemiologici.

Ogni organizzazione professionale ribadisce l'importanza dell'individuazione di obiettivi glicemici, ma fornisce scarse indicazioni su come questo dovrebbe essere fatto. Stabilire un obiettivo individuale richiede la considerazione di 2 set di variabili, le caratteristiche cliniche e quelle psico-socio-economiche, entrambe specifiche, per ogni paziente. Anche se le caratteristiche cliniche saranno discusse prima, l'impostazione psico-socio-economica svolge spesso un ruolo determinante nella definizione degli obiettivi glicemici<sup>9</sup>.

## Caratteristiche cliniche

### Condizioni di comorbidità

Significative comorbidità possono limitare la sopravvivenza o essere debilitanti, e possono anche interferire con l'attuazione delle strategie di controllo glicemico. Inoltre, una situazione clinica più complessa può aumentare il numero di farmaci che un paziente riceve. Questo può portare a confusione, errori, scarsa aderenza alla terapia, aumento degli effetti collaterali e dei costi, interazioni tra farmaci e frustrazione.

I pazienti con patologie concomitanti, avendo un'aspettativa di vita più ridotta, e quindi un periodo di tempo più breve nel quale si possono sviluppare complicazioni, dovrebbero essere indirizzati verso livelli glicemici più elevati.

### Età

L'età del paziente è sicuramente un aspetto importante. Più precoce sarà l'età di insorgenza del diabete, maggiore sarà l'espo-

sione cumulativa all'iperglicemia, con conseguente rischio di sviluppare complicanze? Maggiore sarà l'età di insorgenza, più elevata risulterà essere la probabilità di patologie concomitanti, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita. Questi aspetti stanno assumendo sempre maggiore importanza, in quanto sempre più pazienti sviluppano il diabete precocemente e i pazienti più anziani vivono più a lungo.

Lo studio ACCORD ha evidenziato un trend verso livelli inferiori di mortalità per ogni causa, tra quei partecipanti più giovani di 65 anni all'inizio dello studio, randomizzati per ricevere un trattamento standard della glicemia<sup>10</sup>, mentre lo studio ADVANCE ha riportato livelli più bassi nella combinazione di eventi macro- e microvascolari nei pazienti più giovani inseriti nel gruppo di trattamento intensivo<sup>5</sup>; tuttavia nessuna delle due evidenze è risultata statisticamente significativa.

In un sottostudio del VADT, i pazienti più giovani (57-64 anni) con livelli più bassi di calcio coronarico (ottenuti con una tomografia computerizzata), all'inizio dello studio evidenziavano un ridotto numero di eventi cardiovascolari se sottoposti a un controllo intensivo<sup>11</sup>.

Non esistono dati da studi clinici su pazienti di età inferiore ai 45 anni al momento dell'insorgenza del diabete. Tuttavia, un obiettivo vicino alla normalità per l'HbA<sub>1c</sub> sembra essere il più appropriato per i pazienti più giovani, che molto probabilmente non hanno sviluppato aterosclerosi.

### Durata del diabete mellito

I partecipanti all'UKPDS avevano un DMT2 appena diagnosticato, mentre quelli coinvolti negli studi ACCORD, ADVANCE e VADT avevano una durata di malattia tra gli 8,0 e gli 11,5 anni. Il lungo periodo di follow-up dell'UKPDS ha mostrato un minor numero di eventi macrovascolari a seguito di precoce controllo intensivo<sup>3</sup>. I partecipanti allo studio VADT con una malattia cardiovascolare conclamata avevano mediamente una diagnosi di diabete antecedente di due anni rispetto ai pazienti senza complicazioni cardiovascolari<sup>6</sup>. Questi risultati implicano – ma non dimostrano – che il controllo intensivo ha più probabilità di essere efficace quanto prima viene iniziato. Ciò è particolarmente vero per quei pazienti con una storia familiare di CVD prematuro.

### Presenza di malattia cardiovascolare

I pazienti con DMT2 e una storia di MI sono ad alto rischio di eventi ricorrenti<sup>12</sup>. Tra i partecipanti agli studi ACCORD, ADVANCE e VADT il 32-40% ha avuto un evento cardiovascolare pregresso; questi soggetti hanno dimostrato di avere tassi di mortalità maggiori. Tuttavia, il trattamento intensivo non ha portato a nessuna riduzione dei nuovi eventi cardiovascolari o della mortalità<sup>4-6</sup>. Nel sottostudio VADT, i pazienti con punteggi di calcio coronarico più alti (associati a una malattia cardiovascolare in stato più avanzato), non hanno evidenziato alcuna riduzione negli eventi cardiovascolari a seguito di un trattamento glicemico intensivo<sup>11</sup>. Questi risultati implicano che obiettivi di HbA<sub>1c</sub> più alti possono essere più appropriati per questi pazienti.

### **Presenza di malattia microvascolare**

Lo studio Kumamoto, condotto in pazienti giapponesi con DMT2, ha esaminato l'effetto di una terapia insulinica intensiva rispetto alla terapia insulinica convenzionale<sup>13</sup>. Il controllo glicemico intensivo ha diminuito la progressione di albuminuria e retinopatia, che erano presenti al momento dell'arruolamento (prevenzione secondaria). Gli studi clinici recenti hanno mostrato una modesta riduzione dell'albuminuria, e lo studio ACCORD, in particolare, ha evidenziato che il controllo intensivo può diminuire la progressione della retinopatia<sup>7</sup> e della neuropatia ma non l'outcome composito di una avanzata malattia a carico del sistema microvascolare<sup>8</sup>. Una complicanza microvascolare a carico di un organo spesso suggerisce che altre complicanze micro (e macro) vascolari possono essere presenti o in evoluzione; un controllo glicemico più aggressivo può quindi essere preso in considerazione in presenza di microalbuminuria senza elevati livelli di creatinina serica o in pazienti ai primi stadi di retinopatia. Tuttavia, pochi dati indicano che un controllo glicemico stringente è in grado di alterare la progressione delle complicanze renali una volta che la creatinina sierica ha raggiunto livelli elevati [ $> 221 \text{ mol/l}$  ( $> 2,5 \text{ mg/dl}$ )]<sup>7,8,12</sup>. Speciali precauzioni sono da raccomandare per i pazienti con neuropatia autonoma, che sono predisposti a non avere sintomi da ipoglicemia e hanno una aumentata mortalità cardiaca.

### **Casi con gravi episodi di ipoglicemia pregressa**

Il più grande ostacolo al raggiungimento di un controllo glicemico quasi normale è l'aumentata incidenza di ipoglicemia grave (che richiede cioè l'assistenza di terzi). Casi di ipoglicemia grave si sono verificati circa 2 o 3 volte più spesso con la terapia intensiva durante gli studi esaminati ed è più comune nelle persone con una bassa funzione cognitiva<sup>14</sup>. Nei pazienti più anziani con DMT2 la demenza è associata a episodi di ipoglicemia grave<sup>15</sup> e tali episodi, nei pazienti con CVD, possono determinare anche ischemia miocardica e aritmia<sup>16</sup>. Sia lo studio ACCORD, sia l'ADVANCE hanno riportato tassi di mortalità più alti nei partecipanti con uno o più episodi di ipoglicemia grave, anche se non è stato stabilito alcun nesso di causa effetto tra questi dati<sup>17,18</sup>. Per questa e altre ragioni pratiche, obiettivi per l'HbA<sub>1c</sub> meno stringenti sono ampiamente accettati come appropriati per i pazienti con una storia di recenti ipoglicemie gravi.

### **Contesto psico-socio-economico**

Le condizioni psichiche, sociali ed economiche del singolo paziente, e le sue capacità di base di autogestirsi, giocano un ruolo fondamentale nella determinazione degli obiettivi. Questi aspetti possono essere vagliati nel corso di un colloquio strutturato e dettagliato con il paziente e con un incontro con la famiglia, quando necessario<sup>19</sup>. Anche se molti degli aspetti qui discussi sembrano ovvi, gli operatori sanitari, spesso, per il limitato tempo a disposizione, possono non affrontare queste criticità nel modo corretto. È importante ricordare che sono i pazienti a dover mettere in atto la strategia scelta e che quindi la loro piena accettazione e comprensione dei mezzi per controllare la glicemia è critica e fondamentale<sup>19</sup>.

### **Aspetti sulla sicurezza e sistemi di supporto**

La sicurezza è di fondamentale importanza con l'uso di qualsiasi strategia di controllo glicemico, in particolare, quando sono utilizzati i farmaci che possono determinare un alto rischio di grave ipoglicemia. La sicurezza è spesso legata alle condizioni di vita e ai sistemi di sostegno della famiglia. Ad esempio, un target altamente intensivo sarebbe inopportuno per un paziente insulino-trattato che vive solo e non ha un controllo costante da parte della famiglia o di amici o vicini di casa<sup>20</sup>. L'educazione del paziente e il "coaching" sulla salute possono anche avere effetti positivi sull'autostima del paziente, sulla cura di sé e sugli outcome della malattia.

### **Effetti avversi dei farmaci**

Gli effetti avversi possono includere l'aumento di peso e l'ipoglicemia associati con l'uso di insulina o sulfoniluree; l'aumento di peso, edema, insufficienza cardiaca, e le fratture associate con i tiazolidinedioni, o gli effetti collaterali gastrointestinali della metformina e di alcuni farmaci a base di incretine. Le reazioni ai farmaci aumentano con l'aumentare del numero di prodotti usati. Poiché il raggiungimento di un controllo intensivo della glicemia solitamente richiede una politerapia, il rapporto rischio-beneficio di aggiungere un altro farmaco per ridurre la glicemia richiede una valutazione attenta.

### **Stato psicologico e cognitivo**

Il diabete mellito è una malattia cronica che richiede una modifica dello stile di vita e un trattamento medico costante e continuo. La depressione, che spesso accompagna questi pazienti, limita spesso il raggiungimento degli obiettivi. La perdita delle funzioni cognitive è amplificata nei pazienti con DMT2 che hanno una lieve e sub-clinica malattia cerebrovascolare o l'Alzheimer. Un "Mini Esame dello Stato Mentale" per valutare la funzionalità cognitiva può essere una componente importante per la valutazione clinica di tali soggetti.

### **Considerazioni economiche**

Il costo di alcuni trattamenti, soprattutto dei farmaci appena messi sul mercato e delle strisce reattive per l'automonitoraggio del glucosio, può essere proibitivo per alcuni pazienti. Il controllo glicemico, tuttavia, può spesso essere ottenuto con medicazioni meno recenti, facilmente reperibili e meno costose, ma i pazienti possono avere la sensazione di essere trattati come soggetti di serie B. Inoltre, i tassi di mortalità per tutte le cause sono più elevati per i pazienti con DMT2 appartenenti a gruppi socioeconomici svantaggiati. Un'attenta discussione di questi temi psicologicamente e socialmente delicati è importante prima di finalizzare gli obiettivi da raggiungere.

### **Qualità della vita**

L'obiettivo finale di ogni terapia è quello di migliorare la qualità della vita del paziente sia a breve che a lungo termine. Le variabili che giocano un ruolo importante nel raggiungere questi obiettivi,

comprendono i fattori discussi in precedenza e molti altri, che variano da paziente a paziente e riflettono i bisogni, i desideri e le convinzioni specifiche di ogni soggetto. È importante sottolineare che il DMT2 è associato a una prevalenza anche due o tre volte maggiore di disabilità funzionale o condizioni di comorbidità, per lo più connesse a malattie cardiovascolari e obesità<sup>21</sup>. La sensibilità nei confronti di queste problematiche è essenziale per impostare un range di obiettivi sicuri, accettabili e raggiungibili che assicurino al contempo la soddisfazione del paziente.

### **Determinazione degli obiettivi del range glicemico**

Stabilire il range degli obiettivi glicemici è un processo in due tempi: nel primo vengono valutate le caratteristiche cliniche del soggetto, nel secondo gli obiettivi stabiliti vengono aggiustati sulla base dei fattori psico-socio-economici.

Recentemente l'AMD ha sviluppato un algoritmo per la personalizzazione della terapia<sup>22</sup>.

Il documento elaborato si è sviluppato sulla base di quanto già pubblicato in letteratura da altri Autori nel tentativo di individuare strumenti che permettessero la caratterizzazione dei pazienti affetti da DMT2 e, come background di riferimento, si è avvalso fondamentalmente delle nuove linee guida della Società Finlandese di Diabetologia. La scelta di queste ultime è stata motivata non solo dalla loro recentissima pubblicazione, ma anche dal fatto di esser innovative per l'approccio di tipizzazione dei pazienti in sottocategorie di comune riscontro nella pratica clinica.

Considerando fondamentale un'accurata caratterizzazione del soggetto ai fini della definizione del rischio individuale di sviluppare complicanze croniche e, quindi, della strategia terapeutica più opportuna, nell'algoritmo sono utilizzati l'età e la presenza di complicanze micro- e/o macrovascolari note. Per quanto riguarda l'età, in accordo con la definizione proposta dalle linee guida europee per la gestione del soggetto anziano con diabete, sono state arbitrariamente identificate le tre seguenti fasce: giovani adulti (< 45 anni); adulti (45-70 anni); e anziani (≥ 70 anni). Al di là dell'età anagrafica, l'algoritmo prevede comunque che venga presa in considerazione quella biologica del paziente, esistendo ampie differenze nei processi d'invecchiamento tra i vari individui.

Sulla base della negatività o della positività anamnestica per complicanze micro- e/o macrovascolari, sono stati identificati target differenti di HbA<sub>1c</sub>, raccomandando, in particolare, per gli adulti e per gli anziani con complicanze note, rispettivamente un target di 6,5-7% e di 7-8%. Questi valori proposti sono comunque da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando al massimo il rischio di ipoglicemie. Nei soggetti anziani viene raccomandato di porre particolare attenzione alla funzionalità renale (in termini di filtrato glomerulare – GFR – in ml/min rapportato a una superficie corporea di 1,73 m<sup>2</sup>) e al conseguente rischio di ipoglicemie indotte soprattutto da sulfoniluree e glicinidi, nonché all'assetto nutrizionale.

Condizioni quali la presenza di obesità (BMI ≥ 30), lo svolgimento di professioni correlate a possibili ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.), e la coesistenza d'insufficienza renale cronica (IRC; considerata grave con un GFR di 15-

29 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) hanno rappresentato ulteriori elementi per lo sviluppo del processo decisionale strutturato. Nella categoria dei soggetti professionalmente esposti a più gravi conseguenze derivanti da possibili ipoglicemie (specie se inavvertite) possono comunque essere compresi anche tutti quegli individui con variazioni glicemiche particolarmente spiccate, cardiopatie severe o precedenti eventi ipoglicemici gravi.

Nella logica della semplificazione che ha ispirato il documento, si è ritenuto che età e presenza di complicanze potessero essere parametri esaustivi per la caratterizzazione della persona con DMT2, non inserendo il dato relativo alla durata di malattia. Questo dato, per quanto utile, è tuttavia spesso poco attendibile; inoltre, corrispondendo al momento della diagnosi clinica, non tiene conto della lunga fase prodromica di pre-diabete che ha rilevanza fisiopatologica sul potenziale sviluppo di complicanze.

La novità del documento, comunque, consiste nell'attribuire all'automonitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre- e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

Pur nella consapevolezza che l'algoritmo proposto non riuscirà a coprire tutte le possibili combinazioni che la pratica clinica ci mette quotidianamente di fronte, nonché a esaudire gli ancora presenti bisogni insoddisfatti nella gestione dei pazienti con DMT2, tuttavia, ci si augura che possa costituire un'utile guida nelle scelte decisionali del medico.

### **Bibliografia**

- 1 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 2 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 3 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- 4 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 5 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 6 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- 7 Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group. *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2010;363:233-44.
- 8 Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial*. Lancet 2010;376:419-30.

- <sup>9</sup> Qaseem A, Vijan S, Snow V, et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. *Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A<sub>1c</sub> targets. A guidance statement from the American College of Physicians.* Ann Intern Med 2007;147:417-22.
- <sup>10</sup> Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. *Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.* Diabetes Care 2010;33:721-7.
- <sup>11</sup> Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al.; Veterans Affairs Diabetes Trial. *Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis.* Diabetes 2009;58:2642-8.
- <sup>12</sup> Saydah S, Tao M, Imperatore G, et al. *GHb level and subsequent mortality among adults in the U.S.* Diabetes Care 2009;32:1440-6.
- <sup>13</sup> Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.* Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.
- <sup>14</sup> de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial.* Diabetologia 2009;52:2328-36.
- <sup>15</sup> Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.* JAMA 2009;301:1565-72.
- <sup>16</sup> Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. *Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring.* Diabetes Care 2003;26:1485-9.
- <sup>17</sup> Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. *The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study.* BMJ 2010;340:b4909.
- <sup>18</sup> Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.* N Engl J Med 2010;363:1410-8.
- <sup>19</sup> Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. *Patient and provider perceptions of care for diabetes: results of the cross-national DAWN Study.* Diabetologia 2006;49:279-88.
- <sup>20</sup> August KJ, Sorkin DH. *Marital status and gender differences in managing a chronic illness: the function of health-related social control.* Soc Sci Med 2010;71:1831-8.
- <sup>21</sup> Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, et al. *Association of diabetes, comorbidities, and A<sub>1c</sub> with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006.* Diabetes Care 2010;33:1055-60.
- <sup>22</sup> Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *Documento di consenso Gruppo di Lavoro Terapia Personalizzata AMD.* Il Giornale di AMD 2011;14:35-45.

## Sezione di autovalutazione

### 1. Lo studio ACCORD è stato interrotto in quanto:

- maggior incidenza di mortalità cardiovascolare
- aumento dell'incidenza di mortalità per qualsiasi causa
- maggior incidenza di ipoglicemia
- ridotta incidenza di mortalità cardiovascolare

### 2. Lo studio ADVANCE mostra:

- effetti benefici del controllo glicemico stretto sulla mortalità cardiovascolare
- effetti benefici del controllo glicemico stretto sulla mortalità totale
- effetti benefici del controllo glicemico stretto su nefropatia
- effetti benefici del controllo glicemico stretto sulla retinopatia

### 3. Lo studio VADT mostra:

- maggior incidenza di mortalità cardiovascolare
- aumento dell'incidenza di mortalità per qualsiasi causa
- maggior incidenza di ipoglicemia nel braccio in terapia intensiva
- ridotta incidenza di mortalità cardiovascolare

### 4. Il follow-up a lungo termine dello studio UKPDS mostra:

- effetti benefici del controllo glicemico intensivo sulla mortalità cardiovascolare
- effetti benefici del controllo glicemico intensivo sulla retinopatia
- effetti benefici del controllo glicemico intensivo sulla nefropatia
- tutte le precedenti

## Strumenti per la gestione delle malattie croniche in Medicina Generale

**Gerardo Medea  
Iacopo Cricelli\***

Area Metabolica SIMG,  
Responsabile Scientifico Progetto  
MilleGPG, Brescia;  
\* Responsabile e Coordinatore  
del Progetto MilleGPG,  
Genomedics Srl, Firenze

### PAROLE CHIAVE

MilleGPG • Audit • Qualità delle cure

### CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it

IACOPO CRICELLI  
iacopo.cricelli@genomedics.it

### Riassunto

L'esplosione dell'epidemia delle "cronicità" costringe i medici di medicina generale a sperimentare nuovi modelli organizzativi, centrati sulle cure territoriali e domiciliari, certamente più efficienti e appropriati rispetto all'assistenza ospedaliera, così da riservare quest'ultima ai casi acuti/complessi e non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie.

Questo nuovo modello richiede necessariamente che il medico di medicina generale sia supportato da personale di studio (amministrativo e infermieristico), dall'*information technology* e da strumenti professionali realizzati ad hoc, di facile utilizzo, ma potenti per efficacia e capacità di fornire risposte ai bisogni professionali e alle richieste degli amministratori.

In particolare è necessario affiancare la cartella clinica informatica con uno strumento in grado di analizzare gli obiettivi di salute, di valutare gli "outcome" di salute attuali con l'intento di migliorarli, di identificare le criticità gestionali e di aiutare a definire le priorità d'intervento. Venendo incontro a questi bisogni, la Società Italiana di Medicina Generale ha opportunamente favorito e reso possibile lo sviluppo di un programma informatico, una sorta di cruscotto clinico, chiamato MilleGPG, integrato con la cartella clinica Millewin, che fornisce in tempo reale indicazioni sintetiche e accurate delle cure fornite agli assistiti. Il Sistema MilleGPG punta all'eccellenza professionale e si pone l'obiettivo di fornire risposte concrete e operative ai bisogni della Medicina Generale e alle necessità proprie degli amministratori; bisogni che solo apparentemente divergono ma in realtà presentano moltissimi (se non tutti) punti di convergenza. Essi vengono puntualmente analizzati nell'articolo.

L'esplosione dell'epidemia delle "cronicità" ci costringe a sperimentare nuovi modelli organizzativi, centrati sulle cure territoriali e domiciliari, certamente più efficienti e appropriati rispetto all'assistenza ospedaliera, così da riservare quest'ultima ai casi acuti/complessi e non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie.

In questo nuovo modello, l'appropriatezza e l'efficacia dell'assistenza è garantita da processi di cura disegnati nel contesto di Percorsi Diagnostico Terapeutici condivisi tra cure primarie e specialistiche; ogni paziente riceve le cure appropriate al momento giusto, nel luogo giusto ed è assistito da operatori che per ruolo e competenze possono in quel preciso momento prenderlo in cura, per affrontare e risolvere i suoi problemi di salute con un approccio sistemico e multidimensionale.

La presa in carico del paziente cronico, l'adesione al percorso di cura e la "compliance" ai trattamenti sono tutte esigenze che il Sistema Sanitario indirizza in modo sempre pressante alle Cure Primarie, sollecitando in ciò le amministrazioni locali. Molti accordi integrativi regionali o progetti locali sottolineano l'importanza di un'azione proattiva e coordinata della medicina di famiglia nella gestione dei cronici, e il fatto che è ancora alto il tributo in termini di disabilità, morbidità e mortalità causato dalla mancata aderenza ai trattamenti e ai percorsi di cura.

In Lombardia, per esempio, è di questi mesi la richiesta da parte della Regione di sperimentare un modello di presa in carico dei malati cronici (*Chronic Related Group*, CRcG) che pur di risolvere quelle criticità dispone che a tale processo possa contribuire qualsiasi soggetto accreditato (anche diverso dal medico di medicina generale, MMG) in grado di raggiungere

l'obiettivo a fronte di un predeterminato budget di spesa. La risposta a queste richieste è la rifondazione di una medicina territoriale "forte" e ben organizzata, correttamente finanziata per i costi di gestione, remunerata anche in base alle performance, in grado non solo di gestire al meglio i problemi acuti e quotidiani ma di prevedere e programmare con precisione la propria attività in relazione ai bisogni della popolazione assistita e alle risorse disponibili, ma anche – soprattutto – in grado di verificare, in modo continuo e sistematico, l'appropriatezza e la qualità delle cure erogate, contestualizzandole all'interno della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Appare infine evidente che questo nuovo modello richiede necessariamente che il MMG sia supportato da personale di studio (amministrativo e infermieristico), dall'*information technology* e da strumenti professionali realizzati ad hoc, di facile utilizzo, ma potenti per efficacia e capacità di fornire risposte ai bisogni professionali e alle richieste degli amministratori. L'art. 45 dell'Accordo Collettivo Nazionale a tal proposito prevede: "la tenuta e l'aggiornamento di una scheda sanitaria individuale, su supporto informatico (omissis) ... ad uso del medico e ad utilità dell'assistito e del SSN, secondo standard nazionali e regionali e modalità definite nell'ambito degli Accordi Regionali". Per la gestione dei cronici è fondamentale che tale cartella sia "orientata per problemi" e sia in grado di organizzare i dati del paziente per processi di cura, con una visione longitudinale degli stessi. Non tutte le cartelle cliniche oggi in circolazione rispondono a questi requisiti, ma è auspicabile un loro rapido adeguamento agli standard operativi richiesti. Ma per entrare a pieno titolo in un contesto di vero e proprio "governo clinico" è necessario anche affiancare la cartella clinica informatica con uno strumento in grado di analizzare gli obiettivi di salute, di valutare gli "outcome" di salute attuali con l'intento di migliorarli, di identificare le criticità gestionali e di aiutare a definire le priorità d'intervento. È molto interessante, inoltre, che per tutte queste attività ogni professionista abbia la possibilità di confrontarsi con altri colleghi; è noto che il processo di audit stimola sempre circoli virtuosi di cambiamento e miglioramento

continuo. Venendo incontro a questi bisogni, la SIMG – Società Italiana di Medicina Generale – ha opportunamente favorito e reso possibile lo sviluppo di un programma informatico, una sorta di cruscotto clinico, chiamato MilleGPG (Fig. 1) ([www.millegpg.it](http://www.millegpg.it)), integrato con la cartella clinica Millewin ([www.millewin.it](http://www.millewin.it)), che fornisce in tempo reale indicazioni sintetiche e accurate delle cure fornite agli assistiti. Il Sistema MilleGPG punta all'eccellenza professionale e si pone l'obiettivo di fornire risposte concrete e operative ai bisogni della Medicina Generale e alle necessità proprie degli amministratori; bisogni che solo apparentemente divergono ma in realtà presentano moltissimi (se non tutti) punti di convergenza (Fig. 2). Ecco un breve sunto delle funzioni analizzate per gruppi di bisogni professionali.

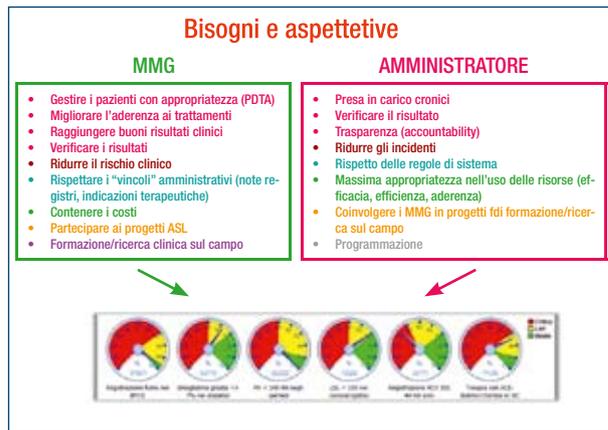
**A. Per quanto riguarda gli obiettivi:**

1. Presa in carico dei pazienti Cronici.
2. Appropriata gestione dei cronici attraverso i PDTA.
3. Raggiungimento dei target e risultati clinici.
4. Verifica della qualità delle cure.

Il Sistema MilleGPG permette, attraverso una serie di indicatori distribuiti in 17 patologie/problemi cronici, di valutare la percentuale di pazienti correttamente gestiti secondo predeterminati standard di cura (e quindi di verificare il grado di adesione ai PDTA), in termini sia di processo, sia di raggiungimento del risultato (esiti intermedi) (Fig. 3). Ciò consente al medico un'analisi della propria attività, attraverso il confronto non solo con se stesso nel tempo, ma anche rispetto ad altri punti di riferimento (dati della rete di ricerca nazionale Health Search, gruppi di MMG ai quali ogni medico può essere collegato in rete, livelli accettabili di performance e gold standard). Ogni MMG può inoltre partecipare a più reti elasticamente strutturate (medicina di gruppo, distretto ASL, Provincia, Regione, Italia). In tal modo, ad esempio, un medico di Milano può confrontare la sua attività con un collega (o



**Figura 1.** La Home page del cruscotto di Governo Clinico: MilleGPG (General Practice Governance).



**Figura 2.** Bisogni e aspettative dei MMG e dell'amministratore nell'attuale contesto del SSN.



**Figura 3.** MilleGPG sezione Audit: lista degli indicatori di processo ed esito per il DMT2.

un gruppo) della Sicilia e contemporaneamente discutere delle proprie performance con la rete distrettuale. Questo processo di analisi (audit) ha dimostrato di migliorare le performance e la qualità di cura offerte ai pazienti.

Ma il sistema permette soprattutto di individuare i soggetti che presentano criticità di gestione (es. pressione arteriosa o HbA<sub>1c</sub> non controllata, mancato raggiungimento del goal colesterolo LDL, ecc.) e di marcarli con un avviso in modo tale che al successivo controllo la criticità possa essere affrontata e risolta.

### B. Per quanto riguarda gli obiettivi:

1. Migliorare l'appropriatezza terapeutica.
2. Migliorare l'aderenza.
3. Rispetto dei vincoli amministrativi (note AIFA\registri ASL\indicazioni terapeutiche).

MilleGPG seleziona gruppi di pazienti che dovrebbero essere in terapia con determinati farmaci secondo l'*Evidence Based Medicine* (per esempio le statine dopo un evento cardiovascolare) e quindi di verificare:

- nei soggetti effettivamente in terapia, la persistenza al trattamento e il raggiungimento o meno dei target di cura (LDL < 100 mg/dl nell'esempio prima citato);
- nei soggetti inappropriatamente non-trattati di marcarli (per un eventuale re-call) per risolvere la criticità osservata.

Appare evidente come tale funzionalità risulti molto utile per verificare il rispetto o meno delle note prescrittive dell'AIFA (in particolare le note 1-13-48-79).

### C. Per quanto riguarda gli obiettivi:

1. Ridurre il rischio clinico (per il medico e per il paziente).
2. Ridurre gli incidenti.

MilleGPG permette anche di selezionare gruppi di pazienti che non ricevono procedure diagnostiche (per es. di prevenzione secondaria) o terapie salvavita (es. la TAO, i gastroprotettori in anziani che assumono cronicamente FANS, ecc.) e quindi di temporaneamente situazioni che potrebbero mettere in pericolo la vita stessa del paziente. Nel sistema esiste, inoltre, un modulo specifico dedicato ai pazienti ad alto rischio cardiovascolare, che rappresentano quasi il 12% della popolazione assistita da un MMG.

### D. Per quanto riguarda gli obiettivi:

1. Ridurre gli sprechi.
2. Ottimizzare l'uso delle risorse.

Questi ultimi possono essere facilmente raggiunti integrando molte delle funzioni precedentemente descritte (l'aderenza ai trattamenti salvavita come le statine, il rispetto delle note AIFA, l'identificazione dei soggetti inappropriatamente trattati con farmaci di cui forse non avevano bisogno).

Esistono inoltre due particolari sezioni del sistema MilleGPG che permettono di:

- simulare cosa succederebbe se alcuni target terapeutici fossero raggiunti. Per esempio: se nei miei 30 pazienti diabetici con HbA<sub>1c</sub> > 7% fosse raggiunto l'obiettivo terapeutico ottimale, quanti eventi mortali potrebbero essere evitati in 5 anni? La stessa simulazione può essere estrapolata alla popolazione di un gruppo di MMG, di un distretto o di un'ASL (Fig. 4);
- simulare l'ipotetico risparmio di spesa ottenuto se il medico, rispetto alla situazione prescrittiva attuale, usasse più (o solamente!) generici (statine, antibiotici, IPP, ecc.).

### E. Per quanto riguarda l'obiettivo:

1. Prevenzione primaria e secondaria.

Apposite sezioni del sistema MilleGPG permettono di attuare (con strategie di popolazione) procedure di prevenzione prima-



**Figura 4.** MilleGPG sezione simulazione scenari eventi evitabili al raggiungimento del target del C-LDL nei soggetti ad alto rischio.

ria (counselling e test nei fumatori, le vaccinazioni nell'adulto) e secondaria (PAP-test, mammografia, diagnosi precoce del DMT2, dello scompenso cardiaco, della malattia celiaca e del

diabete misconosciuto). Un apposito modulo consente, inoltre, d'identificare i pazienti *low-attenders* ed eventualmente di organizzare su di essi specifici interventi ricognitivi.

## Sezione di autovalutazione

### **1. Nel progetto Regionale Lombardo denominato CReG, la presa in carico dei pazienti cronici può essere attuata:**

- a. solo dai medici di medicina generale
- b. solo dagli ospedali pubblici accreditati
- c. solo dagli ospedali privati accreditati
- d. da qualunque ente pubblico o privato in grado di garantire l'assistenza e i risultati

### **2. Secondo l'art. 45 dell'Accordo Collettivo Nazionale i MMG devono tenere una scheda sanitaria individuale:**

- a. cartacea
- b. informatica
- c. non c'è obbligo di tenere una scheda, è solo un consiglio
- d. informatica per la parte relativa alla terapia, cartacea per la parte relativa a esami e accertamenti

### **3. Il sistema MilleGPG permette la partecipazione e la condivisione dei dati tra MMG:**

- a. solo di una medicina di gruppo
- b. solo dei medici di uno stesso distretto
- c. solo dei medici di un'ASL
- d. tutti i precedenti

### **4. Quale di queste funzioni non è supportata dal MilleGPG?**

- a. simulare cosa succederebbe se alcuni target terapeutici fossero raggiunti
- b. simulare l'ipotetico risparmio di spesa con il maggior uso di farmaci generici
- c. linkare in tempo reale i dati del medico con quelli amministrativi ASL
- d. identificare soggetti in cui non vi è stato rispetto delle note AIFA

# Metformina, HbA<sub>1c</sub> non a target: cosa fare ...

## Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Collaboratore d'Area Metabolica Nazionale SIMG e Responsabile Area Metabolica Siracusa

### OBIETTIVI

- Scelta dell'indirizzo terapeutico adeguato nel fallimento della terapia con metformina nel diabete tipo due. Fenotipizzare i diabetici
- L'insulina ritardata basale come presidio nel diabete tipo due obeso con ampie escursioni glicemiche
- Corretta gestione delle cronicità nei soggetti non aderenti alle cure: una sfida quotidiana
- Saper adattare gli obiettivi terapeutici alle reali esigenze, limiti e aspettative delle persone
- Altissimo rischio cardiovascolare nei diabetici obesi fin dall'infanzia, importanza delle strategie globali di approccio e della necessità di raggiungere performance più impegnative
- Saper stringere alleanze terapeutiche anche in presenza di continui fallimenti nel rapporto medico paziente

### CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE  
c.artale1@virgilio.it

## 1° step

### “Dalle stalle ...”

Il signor T.A. è un simpatico ristoratore. Anzi il preferito da me, amici e familiari. Ha 42 anni, lievemente obeso (indice di massa corporea – BMI – 31,2), biondo ma ispido di peli bronzati, occhi azzurri, non chiede mai nulla per la sua salute, né mai mi consulta spontaneamente, se non per cause contingenti e banali.

È lievemente obeso fin dall'infanzia, padre diabetico con arteriopatia obliterante e piede diabetico, ha una storia clinica di diabete malcurato da 7 anni, associato a ipertensione arteriosa di grado terzo o grave, dislipidemia mista.

La seconda moglie, che curo fin dall'infanzia, spesso mi chiede di intervenire per ricondurre a più miti consigli la completa anarchia terapeutica e alimentare del marito. Me l'ha condotto a forza in studio qualche anno fa, accusandolo d'irresponsabilità assoluta. Infatti, un diabete di secondo tipo spesso scompensato, accompagnato da un'ipertensione arteriosa assolutamente non controllata e una dislipidemia mista, non lo convincono né a un ripensamento dello stile di vita, né a vincere la sua naturale diffidenza per i farmaci.

La nascita di un nuovo figlio costituisce un motivo di responsabilizzazione per chiunque, tranne che per il signor T.A. che continua a correre affannosamente dietro ai suoi affari, senza mai occuparsi seriamente della sua salute.

Malgrado diversi interventi educativi, congegnati a sua insaputa, in concorso con la moglie, mi viene riferito che continua a non assumere i farmaci se non in modo saltuario e di ciò traggio conferma analizzando il consumo dei farmaci prescritti tramite il mio database.

Continua a non presentarsi ai controlli clinici, così, quando più volte io stesso mi sono recato presso il suo locale di ristorazione, ho sempre trovato il modo per parlare della sua salute.

Vive con disagio questo mio interesse e si scusa sempre della sua mancata aderenza alle cure concordate. Mi rassicura che il suo non assumere farmaci fa parte di un'idiosincrasia per le medicine che risale all'adolescenza. È contrario all'idea di assumere compresse e si preoccupa di rassicurare me che ciò non scaturisce da sfiducia nei miei confronti, anzi, apprezza il mio interessamento ma è più forte di lui.

Afferma, inoltre, di star bene e di non essere mai riuscito a osservare a lungo nessuna restrizione dietetica. Ama mangiare e ritiene di non poter rinunciare ai dolci e, soprattutto, al cioccolato.

Si tratta di un osso duro che resisterà per 2 anni a ogni tipo di approccio e manovra di accerchiamento.

In diverse occasioni si tenta un'alleanza terapeutica che privilegi anche delle gradualità nell'approccio farmacologico, pur di vincere le remore del paziente. Si riescono a ottenere alcuni periodi di adesione alle cure e ai consigli dietetici e di stile di vita, un pronto rientro dei valori glicemici con la prescrizione di 2 g e mezzo al giorno di metformina, in ragione di 500 mg a colazione, 1000 a pranzo e 1000 a cena. Acquista i presidi per la sua malattia perché non vuole recarsi al Centro Antidiabetico né vuole ottenere i benefici dell'esenzione per diabete. Manifesta una scarsa risposta agli antipertensivi (16 mg di candesartan cilexetil e 12,5 mg di idroclorotiazide) e i valori misurati oscillano tra 155/90 e 165/95 mmHg. In questi periodi di osservanza terapeutica, nei primi anni, si è sempre osservato un controllo accetta-

bile del diabete, con glicate sempre inferiori ai 7,00 mg%. Non era infrequente il reperire glicemie molto elevate, messe in relazione con gli abusi dietetici. Negli ultimi tempi, però, è peggiorato il suo modo di aderire alle cure e riscontra sempre più frequentemente glicemie random superiori a 250 mg%. Gli ultimi controlli di laboratorio denunciano un sostanziale scompenso glicemico con glicate comprese fra 8 e 9 mg%, colesterolo-LDL 147, assumendo in forma discontinua simvastatina da 40 mg. Sostanzialmente conserva il peso corporeo ma accusa transitoria poliuria, astenia, xerostomia.

### Domande

Come interpretare il fallimento della metformina? Qual è il corretto approccio per un paziente di questo tipo? Esiste realmente la possibilità di applicare linee guida e raccomandazioni terapeutiche in questi contesti?

Qual è il rischio cardiovascolare di questa persona?

### Risposte

L'approccio terapeutico nel diabete tipo 2 obeso, insorto in giovane età, presuppone una gestione attenta della globalità dei fattori di rischio con obiettivi molto stringenti, stante l'altissima probabilità per queste persone di andare incontro a eventi cardiovascolari maggiori.

Nessuno di questi obiettivi è perseguibile senza un coinvolgimento incondizionato della volontà del paziente a modificare la sua condizione di rischio. Nel caso in esame, una sfortunata coincidenza d'insuccessi medici precedenti e di esperienze negative del soggetto nel rapporto con la sua immagine corporea e i vissuti personali, hanno fatto in modo che il mio ristoratore preferisca ignorare il suo stato di malattia, piuttosto che identificarsi con lo stato di ammalato che deve assumere un gran numero di farmaci. I motivi che spingono i pazienti a non seguire scrupolosamente le terapie prescritte sono molteplici <sup>1</sup>.

Storicamente la medicina ha rivolto in gran parte l'attenzione ai sintomi del paziente acuto, basando su questi l'impostazione della terapia.

Tuttavia nel caso del diabete ci si trova di fronte a una patologia cronica che può rimanere asintomatica per anni.

Anche per questo motivo i pazienti sono portati a sottovalutare o addirittura negare la severità della patologia, trovando inutile o persino dannoso assumere i farmaci.

Alla base della scarsa aderenza possono esserci anche patologie psichiatriche, specialmente la depressione <sup>1</sup>.

In questo caso specifico erano presenti vissuti particolarmente drammatici riguardanti la sfera economica e giudiziaria.

Trial clinici come *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) <sup>1</sup>, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) hanno dimostrato che un trattamento intensivo può garantire un buon controllo glicemico e che questo può tradursi in un beneficio tangibile per il paziente, riducendo in modo sensibile l'insorgenza delle complicanze microvascolari del diabete.

I risultati di questi studi sono alla base delle raccomandazioni delle linee guida. Tuttavia dagli studi osservazionali emerge una situazione molto diversa.

Gli studi presi in esame evidenziano come il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nei pazienti diabetici sia ancora lontano dall'essere ottimale. Meno della metà dei pazienti soddisfa le raccomandazioni delle linee guida per quanto riguarda i valori di HbA<sub>1c</sub> e solo una frazione molto esigua dei soggetti affetti da diabete è a target anche per i valori pressori e il quadro lipidico. Tali risultati scoraggianti trovano solo parziale spiegazione nell'insufficiente impegno da parte di medici e pazienti.

La scarsa aderenza alla terapia può essere migliorata intervenendo sulla comunicazione medico-paziente: è necessario che i pazienti sviluppino piena coscienza della malattia e dei rischi a essa connessa, arrivando a comprendere l'importanza della terapia in un'ottica di prevenzione a lungo termine. Tali nozioni, tuttavia, non dovrebbero essere imposte dogmaticamente dal medico, ma piuttosto essere il risultato d'interventi educativi strutturati e continuati nel tempo. E, in particolare, fondamentale intensificare l'intervento sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari, senza limitarsi alla prescrizione rigida di una dieta, ma fornendo al paziente gli strumenti necessari a gestire autonomamente la propria alimentazione e la propria terapia <sup>2</sup>.

Il fallimento della terapia con metformina, in questa persona, non è esclusivamente ascrivibile alla sopravvenuta inefficacia del farmaco e al peggioramento della funzione pancreatica, quanto alla pericolosa abitudine d'essere inosservante sia delle prescrizioni dietetiche, che di quelle farmacologiche.

Il rischio micro- e macrovascolare in questo tipo di persone rimane altissimo.

Iperensione severa, dislipidemia mista, diabete cronicamente scompensato e non aderenza terapeutica sono responsabili di una frequenza altissima di eventi nei soggetti obesi fin da giovani. Si tratta, infatti, di un fenotipo di diabete obeso precoce (*early-onset insulinresistant diabetes*, EOD). Gli adulti con diabete obeso insorto precocemente, in età compresa tra i 18 e i 44 anni, hanno un rischio aumentato dell'ottanta per cento di andare incontro a terapia insulinica.

In questi pazienti con EOD il rischio relativo d'infarto del miocardio è quattordici volte maggiore rispetto ai pazienti con diabete insorto dopo i 45 anni <sup>3</sup>.

Fatta salva la convinzione che un'attenta e globale strategia terapeutica sia molto raccomandabile fin dall'inizio in questi casi, anche parziali interventi strutturati di educazione terapeutica rivolti, per esempio, all'iperensione e alla dislipidemia possono rendere più mite il destino di queste persone, in attesa che possano essere attuati programmi più efficaci che coinvolgano la persona nel governo della propria malattia e nel cambiamento dello stile di vita.

## Secondo step

### “Attraversando l'inferno ...”

Di tanto in tanto viene, timido, in ambulatorio a chiedere aiuto. Per esempio, con titubanza, arrossendo, chiama in tanti modi la

sua balanopostite diabetica che gli impedisce di esercitare una delle sue arti più piacevoli, anche se non sa come dire ... Non fa mai cenno ai suoi problemi di cronicità né alle cure assegnate.

Approfitto sempre dell'occasione per verificare l'aderenza al programma di cura. Esploro l'argomento della sessualità che potrebbe offrire un aggancio, vedo qualche parziale ammissione di "defaillance" che attribuisce alla fimosi reattiva. Noto un certo interesse per l'argomento e rilevo sempre lo stretto legame fra il suo cattivo compenso glicemico e i suoi problemi. Malgrado alcune parziali ammissioni di colpevole condotta omissiva, sia sul regime di vita sia sui farmaci, mi rendo conto che le cose stanno assai peggio quando considero il suo consumo di risorse farmaceutiche e il non rispettare gli inviti a far controlli di laboratorio. In tre diverse occasioni di consultazione spontanea ho avuto modo di spiegare che l'unica cura della sua balanopostite diabetica è ottenere e mantenere il compenso glicemico, che la fimosi conseguente già meriterebbe un intervento chirurgico.

In tutte queste occasioni s'impianta una strategia di cura e, visto che svolge due diverse attività lavorative fino a tarda sera, e non ha tempo per i controlli, si concorda una serie di contatti telefonici.

Si accontenta di soffrire ma continua ad assumere in maniera discontinua i farmaci. Solo su mia iniziativa si riesce in qualche modo a stabilire un contatto. La moglie continua a riferire abusi alimentari e "traffici" che riguardano "apparizioni e sparizioni" di cioccolato.

Accade una sera che il mio ristoratore mi chieda aiuto con urgenza per un dolore urente e intenso al gomito sinistro. Sembra una borsite acuta con i segni esterni di una flogosi iniziale nella zona cubitale accompagnata da discreta impotenza funzionale. Riceve le cure e una richiesta di esami di laboratorio.

Qualche giorno dopo si presenta prostrato, con iperpiressia continua (39,5°C), cefalea intensa, edema di tutto l'arto destro che si estende dalla spalla alla mano, una grande area rosso violacea sulla zona del gomito, calore, impotenza funzionale e dolore intenso. Una glicemia capillare superiore ai 500 mg% mi toglie ogni dubbio sul disporre un ricovero urgente.

Rimarrà più di 2 settimane in ospedale correndo seri pericoli per una fascite necrotizzante.

Vi è una compromissione di tutto l'arto e viene instaurata una triplice terapia antibiotica anche per flebo, si ricorre alla camera iperbarica, alla puntura evacuativa e al drenaggio di cinquanta centimetri cubici di pus franco, grigiastro.

Si tratta di un'infezione estesa dell'avambraccio da stafilococco aureo, per fortuna non meticillino-resistente. Soffre per 7 giorni a causa di una grave cefalea insedabile e febbre altissima, con pregiudizio delle condizioni generali.

Dall'ospedale mi fa sapere che vuole vedermi: teme di perdere l'arto e vede reticenza sulla prognosi da parte dei medici ospedalieri. Lo trovo dimagrito, sofferente, molto ansioso di essere rassicurato sulla possibilità di uscirne guarito. Attenua il "pathos" la sua ironia sull'inconsistenza delle ragioni alimentari che, in mia presenza, gli sono servite in ospedale. L'insulino-terapia intensiva e la reidratazione forzata endovenosa restituiscono lentamente le energie perdute.

## Domanda

Vi sono relazioni fra il diabete mal controllato e le infezioni stafilocociche dei tessuti molli?

## Risposta

I pazienti diabetici sembrano sviluppare infezioni cutanee più frequentemente di quelli non diabetici. La neuropatia sensoriale, la patologia vascolare aterosclerotica, e l'iperglicemia sono tutte condizioni che predispongono i diabetici a infezioni della cute e dei tessuti molli. Livelli di glucosio nel sangue > 250/mg/dl aumentano notevolmente il rischio del paziente di sviluppare un'infezione ai tessuti molli. Gli organismi predominanti sono quelli dello *Streptococco* di gruppo A (GAS) e dello *S. aureus*.

Di grande preoccupazione per la popolazione generale ma in particolare per i soggetti con patologie croniche, come il diabete, è l'aumento della resistenza dello *S. aureus* alla meticillina acquisita in comunità (CA-MRSA).

La fascite necrotizzante è un'infezione profonda, che può avere esiti fatali e che colpisce il tessuto sottocutaneo con una progressiva distruzione dei fasci, grasso e muscolo. Il rischio d'infezione aumenta in caso di diabete, alcolismo, e consumo di droghe per endovenosa (IVDU). Le caratteristiche cliniche includono dolore smisurato e anestesia a chiazze della cute. Vi è anche la presenza di una colorazione violacea della pelle che evolve in vescicole e bolle<sup>4-6</sup>.

## Domanda

Erano possibili ulteriori strategie per aumentare l'aderenza alle prescrizioni?

## Risposta

Sono state messe in opera tutte le strategie per creare un "empowerment", compresa quella di attuare, in concorso con il personale di studio, una vera e propria medicina d'iniziativa. Ciò si è sempre scontrato con il modo di pensare della persona e con una realtà di non volersi prender cura di sé, perché psicologicamente travolta da disavventure economiche, lavorative e giudiziarie, mai ammesse e denunciate al medico.

## Terzo step

### "Alle stelle ..."

Dimesso con terapia insulinica basal bolus, nelle 2 settimane successive guarisce dall'infezione.

Rassicurato dal risultato insperato, resiste al mio tentativo di ridimensionare prima l'entità delle dosi e poi il numero delle somministrazioni insuliniche, si sente bene come da qualche tempo non avveniva, afferma di essere pieno di energie e attribuisce all'insulina questo beneficio.

Sta molto attento a quel che mangia, non recupera il peso perduto durante la malattia. Ha tratto dalla disavventura uno zelo nel rispetto delle prescrizioni che mi sorprende. Si rituffa nel suo lavoro

con i ritmi di prima e non si presenta ai controlli, cui fin da subito lo obbligo.

Così accade per caso che io mi ritrovi nel suo locale ed egli approfitti dell'occasione per dirmi che continua a star bene. Non avrebbe immaginato che sarebbe stato in condizione di somministrarsi insulina da solo 4 volte al dì e ammette che si sente particolarmente nervoso molto spesso, pur non avendone i motivi.

Dopo mezz'ora, torna a cercarmi e mi confessa che spesso ha dei tremori e anche in quel momento avverte una tensione interna molto fastidiosa, ma non ne comprende la causa.

La pronta disponibilità di un sensore per le glicemie presso un altro degli amici presenti alla cena disvela l'origine della "tensione": una glicemia capillare di 48 mg%!

Mi tocca così spiegare che ostinarsi alla terapia intensiva insulinica senza una modifica delle dosi è molto pericoloso, spiego che molta di quella tensione avvertita nelle settimane precedenti era riconducibile a ripetute condizioni d'ipoglicemia, che bisogna ripensare non solo le dosi ma abbandonare l'insulina, finita l'emergenza infettiva. Lo informo che avevamo insieme deciso di incontrarsi più a lungo per conoscere meglio la terapia insulinica e gestire le ipoglicemie, che deve prepararsi a non fare più 4 iniezioni al dì ma una diversa terapia più adatta alle sue condizioni attuali.

Mi guarda con meraviglia, afferma che l'insulina l'ha salvato e non vuol mollare il trattamento salvifico.

Concordiamo una riduzione consistente delle dosi e mi faccio promettere una visita in studio al più presto.

Porta così i risultati degli esami di laboratorio: un'emoglobina glicata di 7,8 mg%, 220 mg% di colesterolo totale, 41 mg% di colesterolo-HDL, 145 mg% di colesterolo-LDL, 170 mg% di trigliceridi, glicemia a digiuno 143 mg%, pressione arteriosa 155/95 (di certo assume con troppa irregolarità sia la statina sia gli antipertensivi).

Lo convinco ad abbandonare il trattamento insulinico intensivo e a ritornare alla metformina in ragione di 500 mg a colazione, 1000 a pranzo e cena. Prescrivo insulina glargine, dodici unità prima di andare a letto. Confermo il regime dietetico già praticato.

Evocando il ricordo sgradevole recente, raccomando l'adesione alle prescrizioni anche e, soprattutto, alla terapia antipertensiva e antidislipidemica. Nessun dubbio sull'adesione alla dieta che ora è il secondo dei suoi pensieri, dopo l'insulina.

Riacquista in 6 mesi 2 kg di peso, ma ha imparato a redigere un diario glicemico poco impegnativo ed esauriente per me (determina la glicemia a di alterni, variando il momento secondo uno schema che va dal mattino a 2 ore dopo di ognuno dei pasti).

In 2 controlli a 3 mesi di distanza l'emoglobina glicata varia fra 5,9 e 6,2 mg%, afferma di sentirsi molto bene, anzi, come mai prima ha energie per il lavoro. Stranamente, per il suo carattere, fa ammenda per aver assaggiato un paio di volte dei dolci e confessa di non aver toccato cioccolato da allora. Permangono valori elevati di pressione arteriosa (pressione arteriosa 145/85 e 155 di colesterolo-LDL): dimentica a volte l'antipertensivo (candesartan 16 mg-idroclorotiazide 12,5 mg) che assume e la statina (simvastatina 40 mg) la sera.

## Domande

È giusto protrarre il trattamento insulinico intensivo fino a 2 mesi dopo il fatto acuto?

È corretto trattare un fallimento secondario alla metformina associando una terapia insulinica basale, in fenotipi diabetici insulinoresistenti come questi?

Una corretta terapia del diabete corregge il rischio macrovascolare nei diabetici obesi con tali comorbidità?

## Risposte

Le infezioni causano anche una considerevole mortalità e morbidità nei pazienti diabetici. Possono precipitare i disordini metabolici e, al contrario, i disordini metabolici del diabete possono favorire le infezioni<sup>4</sup>. Diversi fattori immuno-funzionali sono collegati a questo rischio aumentato. Innanzitutto, la funzione neutrofila è depressa, incidendo sull'aderenza all'endotelio, sulla chemiotassi, e sulla fagocitosi. I sistemi antiossidanti coinvolti nell'attività battericida possono essere compromessi, e l'immunità cellulomediata è probabilmente depressa. Protrarre la terapia insulinica per 2 mesi dopo l'episodio acuto sicuramente procura una miglior guarigione e un'ottima profilassi delle recidive che, infatti, non si sono verificate.

Anche se il paziente ha iniziato attivamente a occuparsi della sua salute, era necessaria, però, una frequenza maggiore d'incontri per addestrarlo all'autogestione e alla profilassi dell'ipoglicemia. Nella fattispecie in esame, addirittura, il paziente è disposto a curarsi sempre con uno schema basal-bolus, tanta è stata la paura di perdere un braccio in caso di gangrena.

Peraltro temeva anche una riduzione delle dosi, resasi necessaria più volte a causa dell'aumentato effetto insulinico, man mano che si allontanavano gli effetti iperglicemizzanti della flogosi e dello stress.

In questi casi il terrore produce sempre "compliance".

L'utilizzo dell'insulina non deve essere più considerata una "extrema ratio", la conseguenza del fallimento degli ipoglicemizzanti orali, ma una scelta terapeutica pratica, maneggevole ed economica da impiegare non solo nelle fasi più avanzate della storia della malattia, ma in tutte le occasioni in cui il paziente esprima un importante scompenso glicemico.

Il medico deve valutare la scelta terapeutica sulla base della fenotipizzazione del paziente, della valutazione della riserva beta cellulare e della presenza di comorbidità.

Il decadimento della disfunzione beta-cellulare rappresenta l'elemento fisiopatologico chiave della storia naturale del diabete. Si ricorda come vi sia indicazione a un trattamento insulinico all'esordio della malattia, soprattutto se i valori di HbA<sub>1c</sub> sono particolarmente elevati. Ad esempio, è raccomandato il ricorso al trattamento insulinico al momento della diagnosi di diabete tipo 2, qualora i livelli di HbA<sub>1c</sub> siano  $\geq 9\%$ .

Non si possono escludere altre implicazioni positive di un trattamento insulinico iniziale. Il rapido ed efficace controllo della glicemia corregge la glucotossicità e crea le condizioni più favorevoli per il mantenimento dell'efficacia di una terapia orale<sup>7-9</sup>.

Il paziente, come in questo caso, pur avversando ogni tipo di cura per il suo diabete, apprezza il senso di benessere garantito dal

migliorato controllo metabolico, non vive più la terapia insulinica come un evento doloroso e condizionante.

Si pone, inoltre, nella condizione di una più facile accettazione quando, in seguito sarà necessario un trattamento più articolato con più iniezioni.

In ogni caso, una certa tendenza a un più precoce trattamento insulinico traspare sia dalle linee guida IDF (*International Diabetes Federation*) sia dalle ancor più recenti raccomandazioni congiunte ADA/EASD (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*). Nei pazienti già in trattamento ipoglicemizzante, queste linee guida raccomandano che la terapia insulinica sia instaurata ogni qualvolta il precedente intervento terapeutico non garantisca il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e, comunque, prima che s'instauri un cattivo controllo glicemico ( $HbA_{1c} > 7,5\%$ ).

L'algoritmo terapeutico ADA/EASD<sup>8</sup> suggerisce di considerare la terapia insulinica già in seconda battuta, dopo il fallimento dell'intervento sullo stile di vita e della terapia con metformina.

Un profilo più fisiologico fra le insuline ritardate si ottiene con gli analoghi ad azione lenta dell'insulina: glargine e, più recentemente, insulina detemir. Giacché quest'ultima richiede, per la sua emivita più breve, una doppia somministrazione, la scelta migliore rimane l'uso della glargine, gravata da ipoglicemie veramente sporadiche rispetto alle altre e il mantenimento della terapia con metformina ai dosaggi precedenti<sup>10</sup>.

Con l'avanzare dell'età e la progressione del danno beta cellulare, il destino di questa categoria di diabetici è di avviarsi inesorabilmente a una terapia insulinica con maggior numero di somministrazioni.

In relazione alle ultime evidenze, quand'anche si raggiungesse un controllo stretto del metabolismo glucidico, non si riuscirebbe a ridurre significativamente il rischio cardiovascolare in questi soggetti, a causa dei danni endoteliali già preesistenti e all'inerzia terapeutica aggravata dalla non compliance.

Proprio in queste persone vanno profuse le massime energie per ottenere valori pressori e di colesterolo-LDL i più bassi possibili.

### Bibliografia

- 1 Lerman I, Diaz JP, Ibarquengoitia ME, et al. *Nonadherence to insulin therapy in low income, type 2 diabetic patients*. *Endocr Pract* 2009;15:41-6.
- 2 Funnell MM, Anderson RM. *MSJAMA: the problem with compliance in diabetes*. *JAMA* 2000;284:1709.
- 3 McQuaid S, O'Gorman DJ, Yousif O. *Early-onset insulin-resistant diabetes in obese caucasians has features of typical type 2 diabetes, but 3 decades earlier*. *Diabetes Care* May 2005;28:1216-18.
- 4 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al.; for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities*. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
- 5 Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. *Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles*. *N Engl J Med* 2005;352:1445-53.
- 6 Tan JS. *Infectious complications in patients with diabetes mellitus*. *Int Diabetes Monitor* 2000;12:1-7.
- 7 AMD-SID-SIMMG-2011. *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (Edizione per la Medicina Generale).
- 8 Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito – 2009-2010*.
- 9 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes – 2010*. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):s11-61.
- 10 Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. *A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study*. *Diabet Med* 2006;23:736-42.

## XVIII Congresso Nazionale AMD

*Rossano Calabro, 25-28 maggio 2011*



Il XVIII Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) si è tenuto dal 25 al 28 maggio 2011 a Rossano Calabro (CS) e ha visto una larga partecipazione di soci e addetti ai lavori. Il titolo del convegno – *La diabetologia italiana tra ricerca, istituzioni e precocità d'intervento* – può sembrare ambizioso, ma sintetizza chiaramente quelli che sono stati i principali obiettivi dell'associazione, presieduta negli ultimi 2 anni da Sandro Gentile.

La ricerca clinica è uno degli ambiti che ha avuto un più forte sviluppo, favorito dal supporto di una Rete di Ricerca che è stata ideata da Carlo Giorda, nuovo Presidente Nazionale AMD. La Rete di Ricerca sta portando avanti da anni numerose attività e trial clinici multicentrici, alcuni dei quali oggetto di comunicazioni e dibattito durante il convegno. Marco Comaschi, infatti, ha presentato i risultati del DYDA (*left ventricular DYsfunction in DiAbetes*), uno studio epidemiologico, condotto in collaborazione con i cardiologi dell'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (AMCO), sulla prevalenza e incidenza della disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti diabetici senza cardiopatia clinica.

È ormai nota l'importanza degli Annali AMD, uno dei fiori all'occhiello della diabetologia italiana che ha avuto riconoscimenti unanimi a livello internazionale. Gli Annali AMD, infatti, non dipingono solo una aggiornata fotografia dell'assistenza diabetologica nel nostro paese, ma sono una fonte inesauribile di interessantissime analisi sullo stato organizzativo della diabetologia italiana. A Rossano è giunto un ulteriore gradito riconoscimento alla qualità dei dati prodotti dagli Annali, da parte dall'*International Diabetes Federation* (IDF), tanto che ne sono stati recentemente adottati alcuni indicatori per la elaborazione delle linee guida. Questa gradita notizia è stata comunicata durante il congresso da uno dei massimi esponenti dell'IDF, il professor Colagiuri, nell'ambito del "1<sup>st</sup> Joint Meeting IDF-AMD", che ha visto anche la partecipazione di esperti quali Ceriello, Hirst e Vespasiani.

Le tematiche rivolte agli aspetti clinico-organizzativi hanno storicamente avuto un interesse preminente per AMD e, quindi, sono state uno degli argomenti più trattati. Antonio Ceriello ha presentato i risultati di un gruppo di lavoro, da lui coordinato, sulla "personalizzazione" della terapia che si esplica attraverso una analisi delle caratteristiche cliniche del paziente, con lo scopo di definire l'approccio terapeutico più idoneo. Nell'ambito dello stesso simposio, Titti

**Antonino Di Benedetto**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università di Messina

**CORRISPONDENZA**

ANTONINO DI BENEDETTO

adibenedetto@unime.it

Surace ha illustrato i risultati di una consensus sull'autocontrollo della glicemia, elaborati da un gruppo di lavoro AMD e SID (Società Italiana di Diabetologia).

Sono, inoltre, state affrontate le problematiche legate al ruolo della cosiddetta "diabetologia territoriale" e ai possibili modelli assistenziali che si renderanno necessari in seguito al progressivo ridimensionamento delle strutture ospedaliere.

In un simposio, nato dalla collaborazione tra AMD, SID (molto attiva negli ultimi anni) e i pediatri della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), è stato trattato il tema dell'assistenza diabetologica intra- ed extraospedaliera, affrontando argomenti quali l'ipoglicemia in corsia (G. Mariani) e l'educazione terapeutica (L. Clementi), o tematiche di tipo organizzativo come quella riguardante l'importanza della lettera di dimissione, ritenuta un rilevante strumento di gestione integrata (I. Mangone).

L'obiettivo del comitato scientifico del convegno di fornire ai partecipanti un aggiornamento quanto più possibile diretto e trasferibile rapidamente nella pratica clinica è stato attuato con la realizzazione di numerose sessioni di "incontro con l'esperto", di breve durata e con una efficace interattività, animata da componenti della Scuola di Formazione AMD. Gli aspetti trattati hanno interessato numerosi ambiti, quali l'educazione terapeutica, le tecnologie, la gravidanza e la medicina di genere, il piede diabetico, la diagnostica vascolare, l'attività fisica e il diabete negli anziani.

Per quanto concerne il rapporto con le istituzioni, dal convegno è emersa l'importanza che l'AMD pone nel confronto con i decisori politici. Anche in questo settore c'è da molti anni una stretta collaborazione con la SID e con le associazioni dei pazienti diabetici. In un simposio di Diabete Italia – federazione che vede collaborare le società scientifiche di diabetologia e le associazioni delle persone con diabete, presieduta da Umberto Valentini – si è avuto un interessante confronto con i rappresentanti delle istituzioni.

La terza area tematica del convegno, dedicata "all'intervento precoce" nei pazienti con DMT2, è stata sicuramente quella che ha maggiormente interessato i soci. Alla realizzazione di questa sessione ha partecipato tutto il consiglio direttivo nazionale AMD, dedicandone la maggior parte della propria progettualità. La sfida lanciata in questi anni dall'AMD ha infatti lo scopo di apportare un cambiamento profondo al modo di essere della diabetologia del nostro paese, facendo prendere coscienza agli operatori, ai pazienti, alle istituzioni e agli organi di informazione dell'importanza di un intervento precoce e intensivo nel diabete mellito di tipo 2, già al momento della diagnosi. A tale proposito, il progetto quadriennale (2009-2013) *Subito! (Safe-Uniform Behavioral and drug Intensive Treatment for Optimal control)* comprende una serie di attività (di formazione, di ricerca clinica, educativa) che hanno l'obiettivo di diffondere la consapevolezza dell'importanza dell'intervento precoce e della lotta all'inerzia terapeutica come momenti essenziali per la prevenzione delle complicanze croniche del diabete. In quest'ambito, i maggiori studi d'intervento, come UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e STENO 2, hanno fornito chiare evidenze scientifiche a supporto della cosiddetta teoria della "memoria metabolica", dimostrando come il mancato e/o ritardato intervento nelle prime fasi della malattia sia un fattore condizionante nella storia naturale del diabete. La presenza costante del progetto *Subito!* ha impregnato tutti gli aspetti del convegno e ha sicuramente caratterizzato il congresso di Rossano.

L'ottima organizzazione scientifica è stata completata dalla partecipazione di numerosi relatori internazionali di prestigio, quali gli esperti delle complicanze cardiovascolari – i professori Valensi e Seferovic –, o degli aspetti psicologici legati alla gestione delle malattie croniche – come Frank Snoek, una riconosciuta autorità in questo ambito, che ha brillantemente trattato le conseguenze legate alla non aderenza alla terapia e all'inerzia terapeutica.

## Informatica applicata alla medicina

<http://www.millegpg.it/>

Il sistema MilleGPG (*General Practice and Governance*) analizza, mediante un nutrito set di indicatori di processo ed esito intermedio (e loro confronto con i dati Nazionali: Clinical Audit), l'intensità e la qualità dell'assistenza nelle principali patologie croniche ed evidenzia le criticità che potrebbero mettere a rischio i pazienti per interventi carenti, inappropriati o errati. Un sistema nato specificatamente per l'audit si sta rapidamente evolvendo verso un raffinato e completo strumento di governo clinico in Medicina Generale.



[http://www.infodiabetes.it/pages/pagine/campagna\\_annali\\_amd\\_2010/](http://www.infodiabetes.it/pages/pagine/campagna_annali_amd_2010/)

### ***Gli Annali AMD – Indicatori della qualità dell'assistenza diabetologica in Italia***

Mettono annualmente a disposizione dei diabetologi, e di chiunque abbia a cuore il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete, una serie di indicatori di processo ed esito sulla gestione dei pazienti diabetici in più di 150 centri diabetologici italiani. Essi hanno fortemente promosso la causa del miglioramento dell'assistenza al diabete, sia nel nostro lavoro quotidiano, sia presso le Istituzioni.



**Gerardo Medea**  
Responsabile Area Metabolica,  
SIMG Brescia

**CORRISPONDENZA**

GERARDO MEDEA  
medea.gerardo@simg.it

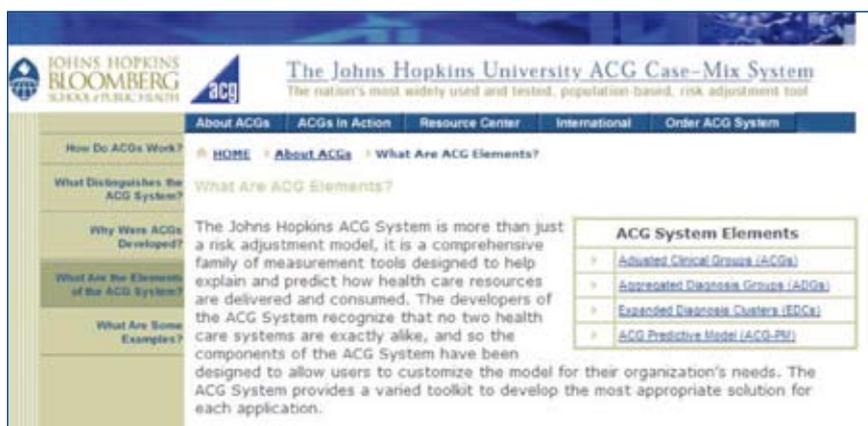
## <http://www.picenumstudy.com/>

Il PICENUM study (*Performance Indicators Continuous Evaluation as Necessity for Upgrade in Medicine* – [www.picenumstudy.com](http://www.picenumstudy.com)) è un'iniziativa del Centro Studi della Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), che consente al medico di medicina generale un'autovalutazione (*self-audit*) e un confronto (*benchmarking*) della propria attività professionale tramite un set di indicatori, utilizzando un software online, il PICENUM Software.



## <http://www.acg.jhsph.edu/html/WhatAreACGElements.htm>

La Johns Hopkins sistema ACG è una famiglia completa di strumenti di misura progettati per aiutare a spiegare e prevedere come sono utilizzate le risorse sanitarie impiegate nella gestione delle patologie soprattutto croniche sfruttando tutte le possibili combinazioni (*case-mix*) in base a età, sesso e tutte le diagnosi ICD-9 assegnate dai medici ai loro pazienti durante un anno intero. Gli algoritmi e le combinazioni potenziali sono miliardi!



## [http://www.healthsearch.it/default2.asp?active\\_page\\_id=61](http://www.healthsearch.it/default2.asp?active_page_id=61)

Health Search è un Istituto di Ricerca che in realtà gestisce un potente database contenente le cartelle cliniche di oltre 1.000 medici di medicina generale italiani omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale e i cui dati sono utilizzati, oltre a fini di ricerca epidemiologica e clinica, per ricavare un set di indicatori di processo ed esito intermedio relativi alle principali patologie croniche. Questi indicatori sono utilizzati quale punto di riferimento (*benchmarking*) della medicina generale per la realizzazione di percorsi diagnostico terapeutici o processi di audit singolo o in gruppo.



## Automonitoraggio domiciliare della glicemia

### Cosa è

È un'attività volontaria, una pratica, fatta dalla persona con il diabete mellito per misurare la propria glicemia nella vita quotidiana con metodo e regolarità; in casi particolari la pratica è eseguita da un familiare.

### Come si fa

La glicemia si misura in mg di glucosio per decilitro (dl) di sangue; a domicilio si usano sistemi di misurazione che impiegano strisce reagenti in cui la goccia di sangue, ottenuta per puntura del polpastrello, genera una corrente elettrica che appositi dispositivi – glucometri – traducono in un numero (mg/dl) che è la glicemia in quel momento.

Molti dispositivi oltre alle caratteristiche di visibilità e maneggevolezza, essenziali alla “portabilità”, offrono ulteriori funzioni, memorizzano i valori, la data, l'ora, permettono elaborazioni di grafici o suggerimenti di terapia, lo scarico e la trasmissibilità dei dati, che forniscono informazioni aggiunte e facilitano la “complessità” della cura per alcune tipologie di utenti.

La precisione del valore (accuratezza e ripetibilità) dipende dalla capacità della persona che esegue la misurazione, dalla qualità della striscia e del glucometro, requisiti che vengono considerati nella prescrizione.

### A cosa serve

L'automonitoraggio serve per migliorare e mantenere il controllo della glicemia e la sicurezza del paziente nel tempo.

La glicemia è un'informazione per strutturare il piano terapeutico personalizzato, che va raccolta (diario glicemico), interpretata (prima o dopo un pasto, un esercizio fisico, durante un episodio febbrile, ecc.) e usata in modo che i pazienti e i medici possano lavorare insieme per produrre cambiamenti della dieta, della dose del farmaco o del farmaco, per l'efficacia della cura.

### A chi

L'automonitoraggio è indispensabile quando, per controllare la glicemia, si usano farmaci che espongono al rischio di ipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl). È sempre necessario nel diabete di tipo 1 e in quello di tipo 2 in caso di terapia con farmaci che stimolano la secrezione di insulina, oppure con insulina se gli altri farmaci non funzionano più (a volte temporaneamente in caso di scompenso per terapie brevi), e in alcuni casi di diabete gestazionale. Non è essenziale con insulino-sensibilizzanti come la metformina o la sola dieta, salvo casi particolari e per brevi periodi, come il diabete gestazionale e per particolari esigenze educative.

**Alessandro Ozzello**

SSVD Diabetologia e Malattie Metaboliche;  
OORR Riuniti di Pinerolo (TO), ASL TO 3

*copia per il tuo paziente*

## Quando

In caso di necessità la pratica dell'automonitoraggio viene prescritta, a seconda delle regioni a volte dal medico di medicina generale in genere dal diabetologo, come parte dell'educazione terapeutica strutturata finalizzata all'abilitazione della persona all'autogestione della propria malattia (Fig. 1).

L'automonitoraggio, come dettato dalle linee guida italiane<sup>1</sup>, deve essere insegnato da personale qualificato, con un programma personalizzato che deve comprendere: la selezione dello strumento adatto ("portabilità": visibilità, maneggevolezza, complessità), uno specifico addestramento della persona a usarlo secondo uno schema di esecuzione (profilo: quante volte misurare, a che ora e per quanto tempo) e di registrazione dei dati (diario glicemico in cui la visualizzazione dei dati raccolti ha un ruolo facilitante nella corretta interpretazione delle informazioni e per i conseguenti aggiustamenti della terapia), la spiegazione delle azioni per prevenire o correggere le variazioni importanti della glicemia (gestione dell'ipoglicemia) rispetto agli obiettivi terapeutici (intervallo di valori accettabili per la glicemia prima o dopo un pasto, Tabella I) fissati per ogni paziente e la revisione periodica della capacità di eseguire le operazioni e valutare i dati.

Il paziente è inviato al Centro Diabetologico (CD) per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita.

Figura 1.

L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale sanitario del team diabetologico

Livello della prova VI,  
Forza della raccomandazione B

Figura 2.

Tabella I. Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2.

HbA<sub>1c</sub> < 7,0%\* (< 6,5% in singoli pazienti)

Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl

Glicemia post-prandiale<sup>§</sup> < 180 mg/dl<sup>§#</sup>

\*Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT. <sup>§</sup>La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto. <sup>#</sup>Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono perseguibili nel diabete tipo 2 (IDF 2007).

## Dove

L'assistenza per il diabete in Italia prevede, nei livelli essenziali di assistenza, la fornitura del materiale per misurare la glicemia (strisce reattive e aghi pungidito) a titolo gratuito, tuttavia con modalità differenti nelle regioni.

In generale, per ottenere il materiale, al paziente deve essere rilasciato un referto o piano attestante il fabbisogno (numero di strisce utilizzabili in un determinato periodo); per ritirarlo dai distributori autorizzati che, a seconda delle regioni, possono essere le stesse Aziende Sanitarie di residenza oppure le farmacie pubbliche, il paziente deve munirsi di ricetta rilasciata dal medico di medicina generale che in alcune regioni prescrive mentre in altre trascrive le indicazioni del diabetologo.

## Per saperne di più

[http://www.aemmedi.it/files/comunicazioni\\_news/PRESIDI-PER-LA-CURA-DOMICILIARE-DEL-DIABETE.pdf](http://www.aemmedi.it/files/comunicazioni_news/PRESIDI-PER-LA-CURA-DOMICILIARE-DEL-DIABETE.pdf)

<http://www.diabeteitalia.it/il-diabete/controllare-il-diabete/default.aspx>

<http://www.vivereildiabete.org/index.php/link>

<http://www.diabete.it/pico/view.asp?IDVoce=8>

<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/blood-glucose-meters.html>

<sup>1</sup> Standard italiani per la cura del diabete mellito 2010.

## Terapia insulinica per il 21° secolo: attualità e prospettive

Dal 1921 ad oggi, sono stati fatti profondi passi avanti nella produzione e nella somministrazione terapeutica dell'insulina. Attualmente, l'esigenza principale di medici e pazienti è la disponibilità di terapie in grado di mimare il più possibile da vicino i profili insulinici fisiologici. È ben noto che questo risultato può essere raggiunto scegliendo lo schema insulinico più appropriato e agendo in misura opportuna sulla compliance e sull'educazione terapeutica di ciascun paziente.

Tuttavia, le difficoltà connesse con l'ottimizzazione della terapia sono ancora molteplici, in quanto legate alla complessità dei meccanismi alla base delle alterazioni del profilo glicemico, alla variabilità biologica individuale, alla sicurezza dei farmaci.

È di tutti questi aspetti che si è discusso nell'ambito del simposio organizzato da Novo Nordisk Italia nel corso del XVIII Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) tenutosi a Rossano Calabro dal 25 al 28 maggio 2011. Quattro importanti esperti del settore hanno presentato una rassegna esaustiva dei problemi ancora aperti e delle più recenti acquisizioni in tema di trattamento del diabete.

### Lo stato dell'arte sulla terapia insulinica

Antonio Ceriello – *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)*, Barcelona, Spain – ha aperto il simposio ricordando il ruolo fondamentale del controllo glicemico. La lezione più importante, ormai ampiamente acquisita e desunta dai più rilevanti trial sul trattamento intensivo del diabete, è che un controllo ottimale dell'HbA<sub>1c</sub> garantito nei primi anni di malattia migliora la prognosi a lungo termine del paziente<sup>1-3</sup>. Tale evidenza è supportata anche da una recente analisi dal database dello studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), che ha mostrato come il rischio di retinopatia associato all'iperglicemia sia maggiore nei primi 3-5 anni di malattia<sup>4</sup>. Di fronte a queste evidenze, il primo step del trattamento è quindi stabilire il target di HbA<sub>1c</sub> più adatto per ciascun paziente, raggiungerlo nel più breve tempo possibile e mantenerlo nel tempo<sup>5</sup>.

Ma i livelli di HbA<sub>1c</sub> rappresentano una media dei valori glicemici registrati nell'arco di 3 mesi e, di conseguenza, sono fortemente legati ai valori di glicemia sia a digiuno che post-prandiali. I livelli fisiologici di glicemia oscillano tra i 70 e i 140 mg/dl, mentre nel diabete i livelli possono uscire in misura più o meno marcata da questi limiti e provocare, in entrambi i casi, danni acuti o cronici ai pazienti. Mentre il dibattito sul ruolo della variabilità glicemica come predittore di complicanze è ancora in corso<sup>6</sup>, le evidenze sono piuttosto chiare per quanto riguarda l'opportunità di adattare il trattamento insulinico al controllo sia della glicemia a digiuno che di quella post-prandiale<sup>7</sup>. Infatti, glicemie elevate generano disfunzione endoteliale a causa dallo stress ossidativo attivato dalla glicosilazione non-enzimatica delle proteine mitocondriali<sup>8</sup>; inoltre, i picchi post-prandiali si associano all'attivazione diretta di meccanismi pro-trombotici che aumentano il rischio di infarto acuto e mortalità per cause cardiovascolari<sup>9,10</sup>.

Nell'altro verso, le ipoglicemie, come ricordato dal prof. Salvatore Caputo – Servizio di Diabetologia, Policlinico A. Gemelli, Roma – rappresenta uno dei temi chiave della sicurezza della terapia insulinica.

Oltre che eventi spiacevoli con significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, gli episodi ipoglicemici rappresentano anche un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>11,12</sup>.

**Maria Chiara Rossi,  
Antonio Nicolucci**

Laboratorio di Farmacologia Clinica  
ed Epidemiologia del Diabete  
e delle Malattie Croniche,  
Consorzio Mario Negri Sud,  
S. Maria Imbaro (CH)

#### PAROLE CHIAVE

Diabete • Terapia insulinica • Insulina  
degludec

#### CORRISPONDENZA

MARIA CHIARA ROSSI  
mrossi@negrisud.it

Lo studio PREDICTIVE<sup>13</sup> (*Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation*) condotto su oltre 15.000 pazienti ha mostrato come gli episodi totali di ipoglicemia riguardino circa il 50% dei soggetti con diabete di tipo 1 e il 25% dei soggetti con tipo 2, ma come non vi sia differenza nel rischio di ipoglicemia grave nelle due forme di diabete. Questo studio ha dimostrato anche che i fattori predittivi dell'ipoglicemia severa sono risultati comuni per i due tipi di diabete e identificati essenzialmente nella durata del diabete, nella variabilità glicemica e nel numero di iniezioni di insulina<sup>13</sup>. L'associazione tra l'uso di insulina e il rischio di ipoglicemie severe è stato documentato anche nello studio ACCORD<sup>12</sup> (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*); in questo studio però, contrariamente alle aspettative, l'impatto del trattamento insulinico è risultato più marcato nei pazienti in trattamento convenzionale (rischio 4 volte maggiore rispetto ai pazienti dello stesso braccio non trattati con insulina) che in quelli trattati intensivamente (rischio 2 volte maggiore). L'insulina, inoltre, è risultata essere l'unico farmaco antidiabetico che in trattamento intensivo si associava a un rischio ridotto di

ipoglicemie severe rispetto all'utilizzo nell'ambito del trattamento convenzionale<sup>12</sup>. Una possibile spiegazione è che spesso la terapia insulinica all'interno di un regime terapeutico convenzionale si associa a percorsi educativi inadeguati.

Altro aspetto relativo alla sicurezza molto dibattuto in questi ultimi tempi riguarda la possibile associazione tra insulina e cancro. Il prof. Caputo ha sottolineato come le evidenze oggi disponibili non siano sufficienti per trarre conclusioni, a causa della disponibilità di pochi studi, basati sull'analisi di dati retrospettivi provenienti da database clinici, amministrativi, o registri<sup>14-18</sup>. Sebbene la ricerca basata sui database sia generalmente utile per evidenziare effetti collaterali inattesi connessi con l'uso di farmaci, è molto facile incorrere in diversi tipi di bias<sup>19</sup>; in questo caso, gli studi erano osservazionali, con un aggiustamento parziale dei risultati per i fattori di confondimento e con una durata di follow-up troppo breve rispetto a un ragionevole tempo di induzione causale. Allo stato attuale gli studi epidemiologici documentano come il rischio di varie tipologie di cancro effettivamente aumenti nei soggetti con diabete, ma fondamentalmente come risultato di una interazione complessa tra obesità, iperinsulinemia e ipergli-

<p><b>1.</b> Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizante 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<sub>1c</sub> &lt; 7%</p>
<p><b>2.</b> 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</p>
<p><b>3.</b> 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</p>
<p><b>4.</b> Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA<sub>1c</sub> (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi. Al momento exenatide liraglutide e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina</p>
<p><b>5.</b> Quando si avvia la terapia insulinica:</p> <p>5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che lispro NPH sia diversa da umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche</p> <p>oppure</p> <p>5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti (lispro, aspart o glulisina)</p> <p>oppure</p> <p>5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus</p> <p>oppure</p> <p>5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus</p>
<p><b>6.</b> 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</p>
<p><b>7.</b> Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico</p>
<p><b>8.</b> 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 preferire la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali</p>

**Figura 1.**

Standard di cura del diabete mellito. Terapia insulinica.

cemia<sup>20</sup>, che però al momento non giustificano alcuna modifica nell'approccio convenzionale alla terapia antidiabetica.

Al contrario, come sottolineato dal dott. Gabriele Perriello – Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia – sono stati fatti enormi passi avanti in termini di valorizzazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento con insulina. In particolare, l'aggiunta di insulina basale nei vari stadi di trattamento è raccomandata dagli standard di cura SID (Società Italiana di Diabetologia)/AMD 2010 (Fig. 1)<sup>5</sup>. La letteratura inoltre documenta come sia gli schemi treat-to-target<sup>21-22</sup> (ovvero aggiunta di una somministrazione di insulina alla sera nei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali) sia gli schemi basal-bolus<sup>23</sup> (ovvero somministrazione di insulina basale combinata con insulina rapida ai pasti principali) che utilizzano come insuline basali glargine e detemir offrono, a parità di azione ipoglicemizzante, maggiori vantaggi su peso e ipoglicemie rispetto a schemi che utilizzano insuline a durata intermedia o pre-miscelata. Anche il dott. Perriello ha poi richiamato alcuni dei dati della "real life" emersi dagli studi osservazionali promossi da Novo Nordisk<sup>13-24-25</sup> e la relativa cross-survey<sup>26</sup>, sottolineando in modo particolare il problema del ritardo nell'avvio dell'insulina, in media dopo circa 11 anni di trattamento con iporali, e la necessità di identificare per ogni paziente lo schema terapeutico che minimizzi gli eventi ipoglicemici e l'aumento di peso.

## Novità e prospettive sul trattamento insulinico: l'insulina degludec

Il dott. Giorgio Grassi – Servizio di Diabetologia, Ospedale S. Giovanni Battista, Torino – ha introdotto, alla luce dello stato dell'arte, i requisiti che dovrebbero presentare le formulazioni insuliniche basali più moderne per rispondere ai bisogni inevasi del trattamento. In particolare, i requisiti richiesti sono 3:

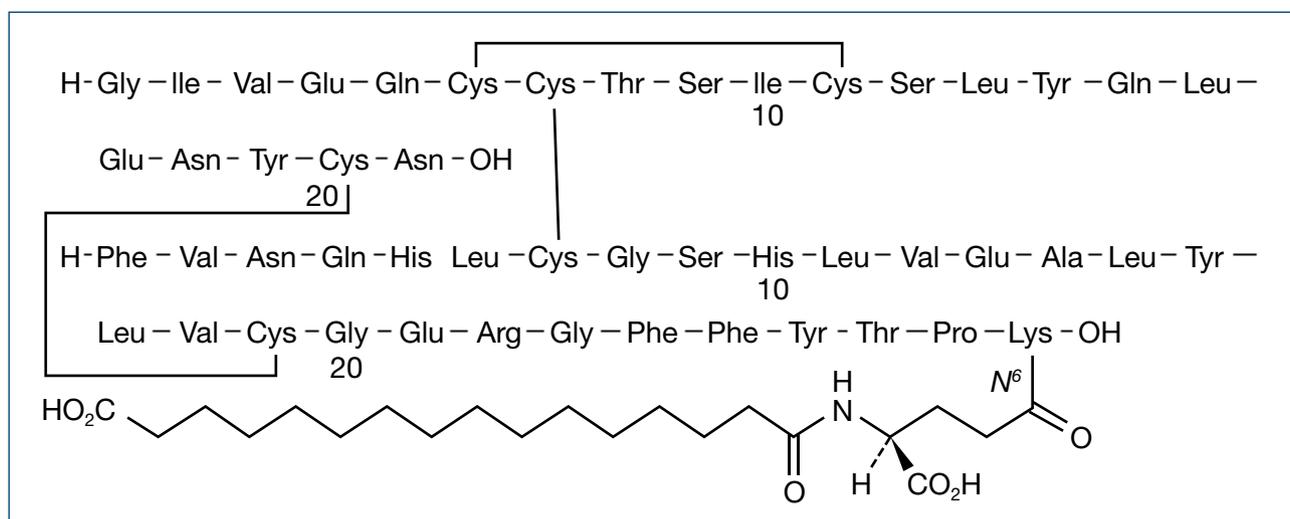
- 1) una lunga durata d'azione, il più possibile vicina alle 24 ore, nell'ottica di garantire profili farmacocinetici sempre più fisiologici;
- 2) una ridotta variabilità d'azione, garantita da una buona maneggevolezza del farmaco da parte del paziente;
- 3) una buona capacità di miscelazione con le insuline ad azione rapida, per assicurare la copertura sia della glicemia a digiuno che di quella post-prandiale.

In quest'ottica, crescono fortemente le aspettative rivolte verso una nuova insulina sviluppata da Novo Nordisk che verrà introdotta in commercio nei prossimi anni. Degludec è una nuova insulina basale che ha tutte le carte in regola per soddisfare le esigenze sopra elencate.

La struttura chimica della molecola (Fig. 2) è responsabile del suo profilo d'azione: una volta iniettata per via sottocutanea, degludec forma dei multiesameri solubili, dando luogo a una formulazione depot che può essere assorbita in maniera regolare e molto lenta, dando luogo a un profilo farmacocinetico molto stabile<sup>27-30</sup>. Lo steady state di concentrazione nelle 24 ore viene raggiunto dopo 6 giorni di somministrazione. Oltre alla maggiore durata d'azione, studi di confronto, utilizzando la tecnica del clamp, tra insuline glargine e degludec hanno mostrato per quest'ultima un coefficiente di variazione più basso<sup>27</sup>.

Per quanto riguarda i dati preliminari su applicabilità, efficacia e sicurezza del farmaco, sono stati pubblicati al momento tre studi clinici di fase 2. Nel primo<sup>28</sup>, rivolto alla popolazione con diabete di tipo 1, 178 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con degludec 600 micromoli/l, degludec 900 micromoli/l o insulina glargine. Dopo 16 settimane, la riduzione nei livelli di HbA<sub>1c</sub> era simile nei tre bracci (0,5-0,6%), ma gli episodi di ipoglicemia sono risultati inferiori nei soggetti trattati con insulina degludec (rispettivamente 47,9, 59,5 e 66,2 eventi/per paziente/anno nei tre bracci).

Nel secondo studio<sup>29</sup>, rivolto alla popolazione con diabete di tipo



**Figura 2.**

Insulina degludec, nuova insulina ad azione ultralenta. Iniettata per via sottocutanea, degludec forma dei multiesameri solubili, dando luogo a una formulazione depot che può essere assorbita in maniera regolare e lenta, dando luogo a un profilo farmacocinetico molto stabile.

2 con cattivo controllo metabolico e trattati con ipoglicemizzanti orali, sono state testate efficacia e sicurezza di due co-formulazioni di insulina degludec e insulina aspart, rispettivamente con le proporzioni 70:30 e 55:45, rispetto a insulina glargine. Le insuline erano somministrate una volta al giorno in associazione a metformina. Dopo 16 settimane, i livelli di HbA<sub>1c</sub> si erano ridotti di 1,3-1,5% nei tre bracci, ma nei pazienti trattati con degludec/aspart il tasso di ipoglicemie è risultato più basso (1,2, 0,7 e 2,4 eventi per paziente anno). Inoltre, si è registrato un minor innalzamento dei livelli di glicemia post-cena (0,13, 0,24 e 1,63 mmol/l). Questo studio, considerato essenzialmente una *proof-of-concept*, apre interessanti prospettive in termini di intensificazione più precoce della terapia nei pazienti con inadeguato controllo metabolico.

Infine, il terzo studio<sup>30</sup> ha confrontato efficacia e sicurezza di degludec somministrata 3 volte a settimana (lunedì, mercoledì e venerdì) rispetto alla somministrazione una volta al giorno (nelle dosi di 600 e 900 micromoli/l) e rispetto a insulina glargine in una popolazione di 245 soggetti con diabete di tipo 2. In tutti i casi i pazienti assumevano anche metformina oltre all'insulina. Dopo le 16 settimane di trattamento, le riduzioni medie dell'emoglobina glicata oscillavano tra 1,3 e 1,5% in tutti i gruppi, senza differenze significative. Analogamente, la glicemia a digiuno alla fine dello studio è risultata simile in tutti i bracci. Gli episodi di ipoglicemia hanno avuto un'incidenza del 23% nei pazienti trattati con insulina degludec tre volte alla settimana o con insulina glargine, mentre in quelli trattati con insulina degludec una volta al giorno sono stati meno frequenti, con un'incidenza compresa tra l'8 e il 15%. I casi di ipoglicemia notturna sono stati poco comuni in tutti i gruppi, tra lo 0 e il 5%. Il peso corporeo è rimasto stabile in tutti i pazienti. Anche questo studio apre prospettive interessanti riguardo a un trattamento insulinico che in futuro potrebbe vedere ridotta la frequenza delle somministrazioni.

Allo stato attuale, in conclusione, l'insulina degludec appare come una grande opportunità da esplorare: la stabilità d'azione, la sicurezza, la possibilità di combinazione con insulina rapida e la riduzione del numero di somministrazioni sono tutti elementi chiave per facilitare l'intensificazione precoce della terapia, l'aderenza del paziente, e, quindi, per promuovere un più efficace controllo di malattia e una migliore qualità di vita.

### Conflitti di interesse

Antonio Nicolucci ha ricevuto fondi di ricerca non condizionanti da Novo Nordisk. Maria Chiara Rossi nessun conflitto di interesse.

### Bibliografia

- Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-91.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

- Lind M, Odén A, Fahlén M, et al. *The shape of the metabolic memory of HbA<sub>1c</sub>: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects*. Diabetologia 2010;53:1093-8.
- AMD-SID. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*. Torino: Edizioni Infomedica 2010.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. *For debate. Glucose variability and diabetes complication risk: we need to know the answer*. Diabet Med 2010;27:868-71.
- International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes, 2005*. [http://www.idf.org/Global\\_guideline](http://www.idf.org/Global_guideline)
- Ceriello A. *Hypothesis: the "metabolic memory", the new challenge of diabetes*. Diabetes Res Clin Pract 2009;86(Suppl 1):S2-6.
- Ceriello A. *Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia*. Am Heart J 2004;147:803-7.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-9.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. *Hypoglycaemia in type 2 diabetes*. Diabet Med 2008;25:245-54.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, ACCORD Investigators, et al. *The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study*. BMJ 2010;340:b5444.
- Perriello G, Caputo S, De Pergola G, et al. *Studio Predictive (coorte italiana): profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia dell'insulina detemir nel diabete tipo 2*. In: Abstract Book del XIV Congresso Nazionale FADOI, Cernobbio - Villa Erba 2009, p. 102.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. *Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study*. Diabetologia 2009;52:1732-44.
- Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. *Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden*. Diabetologia 2009;52:1745-54.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. *The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes*. Diabetologia 2009;52:1766-77.
- Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. *Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group*. Diabetologia 2009;52:1755-65.
- Pocock SJ, Smeeth L. *Insulin glargine and malignancy: an unwaranted alarm*. Lancet 2009;374:511-3.
- Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. *Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2010;33:1997-2003.
- Nicolucci A. *Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes*. Acta Diabetol 2010;47:87-95.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1269-74.
- Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes*. Clin Ther 2006;28:1569-81.

- <sup>23</sup> Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.; 4-T Study Group. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
- <sup>24</sup> Caputo S, Maran A. *Studio osservazionale Solve™: efficacia, sicurezza ed effetto sul peso corporeo del trattamento con insulina detemir nei pazienti diabetici tipo 2 insulino-naïve della coorte italiana*. In: Atti del XVIII Congresso Nazionale AMD, Rossano Calabro 2011, p. 379.
- <sup>25</sup> Cucinotta D, Nicolucci A, Orsi E, et al. *Insulin Aspart and Soluble Human insulin in current clinical practice: results from UPGRADE Italian observational study (abstract)*. Diabetes 2010;59(Suppl 1):2154-PO.
- <sup>26</sup> Sbraccia P, Caputo S, Cucinotta D, et al. *Overview on insulin treated Italian T2DM patients from 3 large observational studies (abstract)*. Diabetes 2010;59(Suppl 1):2162-PO.
- <sup>27</sup> Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions (abstract)*. Diabetologia 2010;53(Suppl 1):S387.
- <sup>28</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine*. Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>29</sup> Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. *A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Diabetes Care 2011;34:669-74.
- <sup>30</sup> Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. *Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet 2011;377:924-31

## Liraglutide nel continuum terapeutico del diabete di tipo 2

**Maria Chiara Rossi,  
Antonio Nicolucci**

Laboratorio di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia del Diabete e delle Malattie Croniche, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

A Rossano Calabro, nell'ambito del XVIII Congresso Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologici (AMD), si è tenuto il simposio aziendale di Novo Nordisk dal titolo: "Gli analoghi del GLP-1 nel continuum terapeutico del diabete di tipo 2". Tre importanti esperti del settore hanno discusso il ruolo dei nuovi farmaci disponibili per la cura del diabete, con particolare focus sulla liraglutide.

Il professor Agostino Consoli – Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti – ha riassunto in tre punti principali quali debbano essere gli obiettivi della terapia antidiabetica e quali siano i problemi ancora aperti del trattamento, nel contesto più moderno di un approccio tempestivo e multifattoriale alla malattia:

- 1) sebbene l'importanza del buon controllo glicemico sia centrale e ribadita da tutte le linee guida<sup>1,2</sup>, l'HbA<sub>1c</sub> a target non è più considerata da tempo il solo obiettivo terapeutico da perseguire; oggi una terapia è considerata ideale se in grado di agire simultaneamente sulla glicemia a digiuno e su quella post-prandiale, di produrre benefici o almeno di non peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare del paziente, minimizzare il rischio di ipoglicemie, evitare l'aumento di peso, preservare la funzionalità beta cellulare e favorire la compliance del paziente;
- 2) al momento della definizione della strategia terapeutica di ciascun paziente è importante stabilire sia il "quando", sia il "come" utilizzare i farmaci. Sul concetto di "quando", sulla scia dell'omonima iniziativa promossa dall'Associazione Medici Diabetologi, la parola chiave è "SUBITO!"<sup>3</sup>: bisogna agire il più tempestivamente possibile per evitare che il paziente sia esposto a livelli inadeguati di glicemia per periodi prolungati. Sul concetto di "come", invece, risulta molto utile un lavoro pubblicato dal professor Stefano Del Prato sulla rivista *Diabetologia*<sup>4</sup>, che fa il punto sull'intensificazione della terapia, alla luce dei risultati dei più importanti e recenti trial sull'argomento<sup>5-8</sup>. Da una parte lo studio UKPDS<sup>5</sup> (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha evidenziato come l'approccio intensivo utilizzato nei primi anni di malattia garantisca ai pazienti un "legacy effect" favorevole, cioè una riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare che permane anche negli anni successivi alla sospensione di tale approccio; parallelamente gli studi ACCORD<sup>6</sup> (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE<sup>7</sup> (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*) e VADT<sup>8</sup> (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) hanno suggerito maggior cautela nell'intensificazione della terapia antidiabetica nei pazienti con lunga durata di diabete e con maggiore fragilità complessiva, cioè in quei pazienti in cui l'abbassamento repentino dell'HbA<sub>1c</sub> può associarsi a un tasso maggiore di ipoglicemie senza alcun beneficio sugli outcome cardiovascolari. Il messaggio di fondo di questi trial, quindi, è quello di porre molta attenzione alle caratteristiche dei pazienti per scegliere i target e i trattamenti farmacologici più opportuni;
- 3) una questione ancora aperta e non ancora chiarita dalle linee guida è: dopo il fallimento della metformina alle massime dosi, quale farmaco utilizzare per l'intensificazione terapeutica? Oggi le classi a disposizione sono molteplici: sulfaniluree, glitazonici, insulina, acarbose, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e analoghi del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Nella necessità che un farmaco arrivi a bilanciare: efficacia metabolica, tollerabilità, rischio di ipoglicemie, effetti sul peso ed effetti collaterali, secondo il professor Consoli gli analoghi del GLP-1 presentano un profilo molto positivo, caratterizzato da

**CORRISPONDENZA**

MARIA CHIARA ROSSI  
mrossi@negrisud.it

un'efficacia metabolica comparabile a quella degli altri farmaci, ma con il valore aggiunto di un sostanziale beneficio sul peso corporeo, in assenza di ipoglicemie<sup>9</sup>.

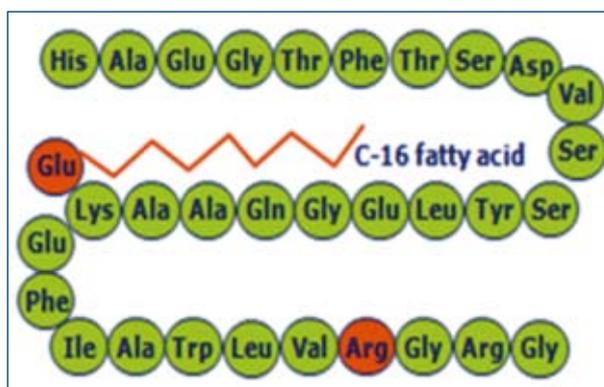
Con queste premesse sono state quindi passate in rassegna le caratteristiche della liraglutide (Fig. 1), nuovo analogo del GLP-1 recentemente immesso sul mercato, che rispetto all'exenatide<sup>10</sup>, offre il vantaggio di un'unica somministrazione giornaliera. La liraglutide è stata testata nell'ambito di un programma di sperimentazione clinica di fase III, noto come programma LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*). Nel dettaglio, in una serie di 6 trial clinici randomizzati e controllati<sup>11-16</sup>, l'efficacia della liraglutide è stata testata sia in monoterapia che in associazione alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, glitazonici, insulina), dimostrandosi efficace e sicura.

La riduzione media dei livelli di HbA<sub>1c</sub> è risultata compresa fra l'1,3 e l'1,5%, utilizzando la dose di 1,8 mg/die<sup>11-16</sup>, dimostrando, quindi, un effetto ipoglicemizzante maggiore degli inibitori della DPP-4<sup>17</sup>. Inoltre, liraglutide ha mostrato una *durability*

maggiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, probabilmente grazie all'effetto protettivo del farmaco sulla beta-cellula<sup>18</sup>.

In tutti gli studi, l'incidenza di ipoglicemie è risultata estremamente bassa, sovrapponibile al placebo (LEAD 3)<sup>13</sup>, e solo in associazione alle sulfaniluree la terapia con liraglutide è risultata associata a un minimo aumento nel tasso di ipoglicemie minori (un evento per soggetto ogni due anni) (LEAD 1)<sup>11</sup>. La bassa incidenza di ipoglicemie è da ascrivere al meccanismo d'azione del farmaco, ovvero al fatto che liraglutide agisce in maniera totalmente glucosio-dipendente, sia per quello che riguarda la stimolazione della secrezione insulinica, sia per la sua azione sull'inibizione della secrezione di glucagone<sup>19</sup>.

L'effetto collaterale manifestatosi con più frequenza in seguito al trattamento con liraglutide è stata la nausea, che colpiva, nei diversi studi, tra il 6,8 e il 40% dei pazienti trattati con il dosaggio da 1,8 mg. Tuttavia la nausea scompariva entro poche settimane e la sintomatologia veniva attenuata effettuando un percorso di titolazione di 3 settimane<sup>13</sup>. Nel confronto con exenatide, l'incidenza di nausea è risultata sovrapponibile, ma meno



ALTERAZIONE RISCOINTRATA IN PRESENZA DI DIABETE TIPO 2	AZIONE DEL GLP-1 NATIVO E DEGLI ANALOGHI
Ridotta secrezione insulinica	Stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica
Rallentata risposta insulinica al pasto	Migliorata risposta insulinica ai pasti
Possibile riduzione o perdita dell'effetto incretinico	Ripristino dell'attività incretinica, migliorato effetto incretinico
Iperglucagonemia	Soppressione del rilascio di glucagone in presenza di elevati livelli di glucosio
Ridotto contenuto insulinico delle beta-cellule	Incrementata biosintesi di insulina
Ridotta massa beta-cellulare	Aumentata massa beta-cellulare; differenziazione in beta-cellule dei precursori
Aumentato tasso di apoptosi beta-cellulare	Inibizione dell'apoptosi beta-cellulare indotta dalla glucotossicità
Alta prevalenza di sovrappeso e obesità	Rallentato svuotamento gastrico e soppressione dell'appetito; aumento del senso di sazietà e riduzione del peso corporeo
Alta prevalenza di ipertensione	Riduzione della pressione arteriosa sistolica

**Figura 1.**

Liraglutide, forma modificata del GLP-1 umano, con cui mantiene un'elevata omologia (97%), in quanto originata da sole due modifiche strutturali: una molecola di lisina rimpiazzata con l'arginina in posizione 34 e l'aggiunta di un acido grasso a 16 atomi di carbonio (acido palmitico) ancorato a mezzo di un residuo di glutammato legato a propria volta a una lisina in posizione 26.

persistente con liraglutide<sup>16</sup>. Per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, rimane sotto osservazione il rischio di pancreatite (4 casi registrati nel programma LEAD) e di tumore alla tiroide (riscontrato nei ratti ma non nell'uomo). Inoltre, è stata riscontrata la presenza di anticorpi nell'1,5% dei soggetti trattati con liraglutide, contro il 60% di anticorpi rilevati nei pazienti trattati con exenatide, anche se i dati sugli oltre 5.000 pazienti inclusi nel programma LEAD non supportano alcuna evidenza di tossicità del farmaco<sup>20</sup>.

In tutti gli studi finora eseguiti, il trattamento con liraglutide ha determinato una riduzione media del peso corporeo di 2-3 kg<sup>11-16</sup>. La perdita di peso ottenuta con liraglutide si associa a una riduzione della circonferenza vita e a una diminuzione del grasso viscerale – importante fattore di rischio cardiovascolare – senza variazioni sulla massa magra<sup>12</sup>. Il calo ponderale non risulta dipendere dalla nausea indotta dal trattamento nelle sue fasi iniziali, come documentato da uno studio che evidenziava analoghe riduzioni di peso sia nei soggetti che presentavano nausea, sia in quelli privi di questo effetto collaterale<sup>21</sup>, ma da un'azione diretta del farmaco a livello ipotalamico sui centri di regolazione della fame<sup>22</sup>.

Una analisi combinata dei 6 studi LEAD<sup>23</sup> ha valutato come le differenti classi di farmaci ipoglicemizzanti utilizzate nei trial, potessero raggiungere un end-point composito, costituito dal raggiungimento contemporaneo di: un'HbA<sub>1c</sub> al di sotto del 7%, assenza di episodi ipoglicemici e assenza di aumento di peso. Con liraglutide alla dose di 1,8 mg i pazienti avevano una probabilità da 2 a 11 volte più elevata di raggiungere l'end-point composito rispetto ai diversi trattamenti attivi di confronto. Anche rispetto all'exenatide, liraglutide si associava a una probabilità doppia di raggiungere il target composito (Tab. I).

Sempre nell'ottica di un approccio multifattoriale alla malattia, una seconda analisi combinata ha invece valutato il raggiungimento di un secondo end-point composito costituito da: raggiungimento del compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> < 7%) e del target di pressione sistolica (< 130 mmHg), senza aumento di peso. L'end-point è stato raggiunto dal 26% dei pazienti trattati con liraglutide 1,8 mg, rispetto al 3-16% dei trattati con placebo o altre classi di farmaci<sup>24</sup> (Tab. I).

La riduzione della pressione sistolica è effettivamente uno dei benefici cardiovascolari associati all'utilizzo di analoghi del GLP-1. Complessivamente, la riduzione media di sistolica nel programma LEAD era di 2,5 mmHg, con punte di 11 mmHg nei soggetti

che partivano da livelli compresi tra 140 e 190 mmHg. La riduzione pressoria era ottenuta entro 2 settimane dall'inizio del trattamento e mantenuta nell'arco delle 26 settimane di studio, anche in assenza di perdita di peso, probabilmente grazie all'effetto natriuretico e al miglioramento della funzionalità endoteliale associati all'uso del farmaco<sup>21</sup>.

Le azioni pleiotropiche del GLP-1 supportano, quindi, l'evidenza di benefici diretti o indiretti sul profilo cardiovascolare del paziente, come discusso in maniera approfondita dal professor Luigi Lavioia, del Dipartimento di Endocrinologia del Policlinico Universitario di Bari. Oltre che sui già discussi miglioramenti del peso corporeo e della pressione arteriosa, il GLP-1 e i suoi analoghi recettoriali sembrano avere un impatto diretto sullo stato infiammatorio sotteso al diabete e sulla preservazione e/o recupero della funzionalità endoteliale e miocardica. Liraglutide, in particolare, è risultata associata a una riduzione di alcuni marker di rischio cardiovascolare, quali BNP e hsCRP<sup>25</sup>. Inoltre, in uno studio recente condotto su cellule di ratto, liraglutide riduceva la disfunzione endoteliale attraverso l'inibizione dell'espressione delle molecole PAI-1 e VAM, marker di alterazioni dell'adesività vascolare<sup>26</sup>. Per quanto riguarda l'effetto sul miocardio, invece, esistono dati sull'azione diretta del GLP-1 sul corretto sviluppo delle strutture cardiache<sup>27</sup> e sulla capacità di ridurre le dimensioni dell'area infartuata<sup>28</sup>. Infine, l'infusione continua con GLP-1 si è rivelata associata a un miglioramento della funzione ventricolare sinistra in pazienti con infarto miocardico acuto e disfunzione sistolica severa<sup>29</sup>, e in pazienti con scompenso cardiaco<sup>30</sup>. In sostanza, esistono diversi dati che mostrano l'importanza del GLP-1 e dei suoi analoghi nel migliorare i fattori che predispongono all'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Tuttavia, al momento mancano dati diretti di correlazione tra uso di farmaci che agiscono sull'asse incretinico e riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari. Uniche eccezioni sono rappresentate da una revisione degli studi condotti nel programma di sviluppo di saxagliptin, un inibitore della DPP-4, che su oltre 4500 pazienti con DMT2 ha evidenziato un lieve beneficio rispetto a placebo, metformina e gliburide nell'incidenza di infarto/ictus/morte<sup>31</sup>, e una meta-analisi di trial che utilizzavano analoghi del GLP-1, in cui risultava una protezione cardiovascolare di circa il 25%, anche se in assenza di significatività statistica<sup>32</sup>. Esplorare gli effetti cardiovascolari a lungo termine di questi farmaci con studi ad hoc sarà sicuramente una priorità dei prossimi anni.

**Tabella I.** Studi LEAD: probabilità di raggiungere due end-point compositi per i pazienti trattati con liraglutide 1,8 mg rispetto ai trattamenti attivi di confronto. I risultati sono espressi come odds ratio.

CONFRONTO	HbA <sub>1c</sub> < 7,0%, NO AUMENTO DI PESO, NO IPOGLICEMIA	HbA <sub>1c</sub> < 7,0%, PAS < 130 mmHg, NO AUMENTO DI PESO
Liraglutide 1,8 mg vs. TZD	10,3*	11,3*
Liraglutide 1,8 mg vs. SU	7,3*	4,3*
Liraglutide 1,8 mg vs. glargine	3,7*	6,1*
Liraglutide 1,8 mg vs. exenatide	2,0**	2,1**

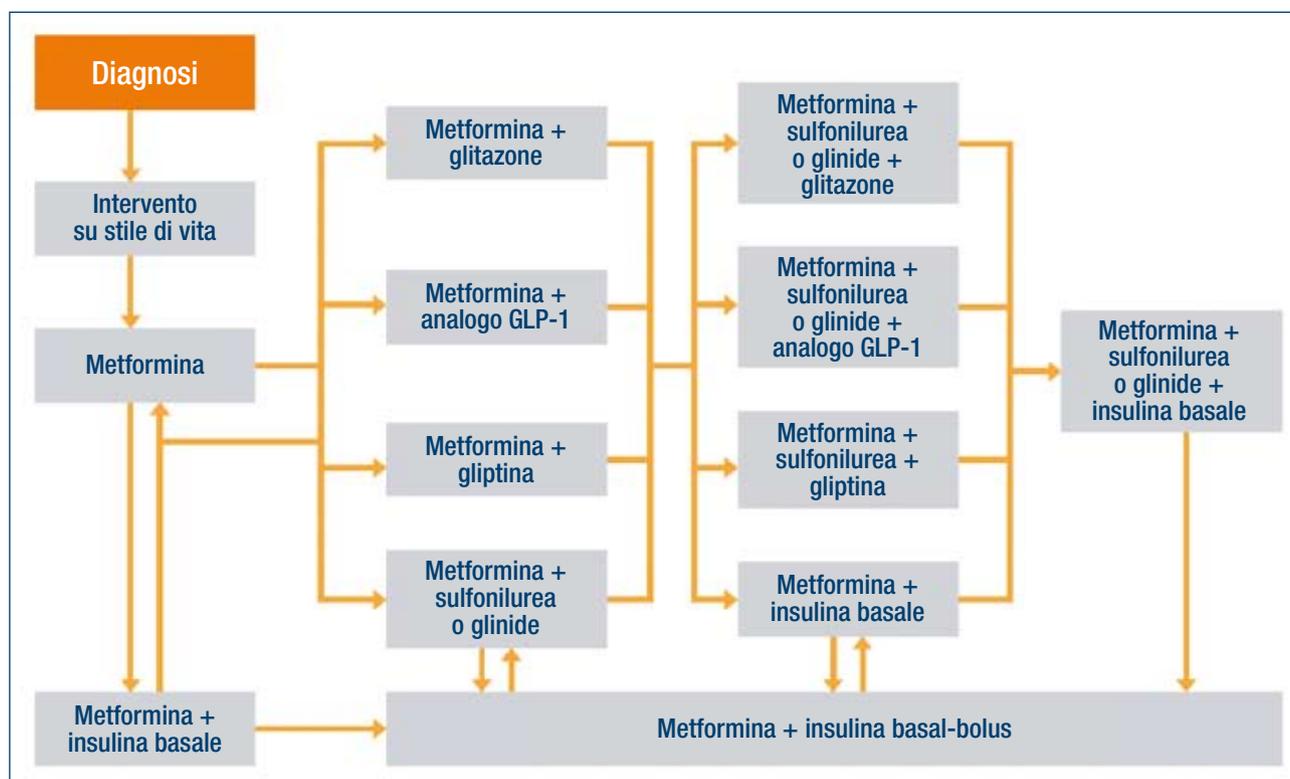
\* p < 0,0001; \*\* p < 0,01.

L'ultima relazione del simposio, quella del dottor Carlo Giorda, Presidente dell'Associazione Medici Diabetologi, è stata rivolta all'identificazione nella pratica clinica dei pazienti con le caratteristiche più adatte per la terapia con analoghi del GLP-1. Il "nuovo" approccio al trattamento del DMT2 si basa attualmente su un tipo di intervento multifattoriale che tiene in considerazione diversi aspetti incentrati non più soltanto sulla malattia, ma essenzialmente sulla sua progressione, mirando a individualizzare l'azione terapeutica. In questo scenario clinico-terapeutico, risulta particolarmente vantaggioso poter usufruire di nuovi farmaci come gli analoghi del GLP-1 che non agiscono soltanto sulla secrezione beta-cellulare ma anche attraverso azioni complementari. Mediante l'associazione di analoghi del GLP-1 con la metformina, ad esempio, è possibile ottenere un effetto sinergico sia a livello epatico che pancreatico. Nei 6 studi del programma LEAD, i risultati a favore di liraglutide sono stati confermati e mantenuti nell'ambito di ciascun trial, sia verso placebo che verso diverse categorie di comparatori attivi. I dati cumulativi degli studi LEAD, in particolare quelli sul raggiungimento degli end-point compositi, rendono liraglutide molto strategica come farmaco di associazione, dopo il fallimento della metformina alle massime dosi, e la capacità di preservare la beta-cellula ne indirizza il suo utilizzo soprattutto nei pazienti con DMT2 che si trovano in una fase "early" della malattia e che hanno quindi una durata di diabete relativamente ridotta. Sebbene gli studi disponibili indichino chiaramente quale sia il profilo ide-

ale di utilizzo di questi farmaci, i dati AIFA<sup>33</sup> relativi all'uso dell'exenatide, quindi assimilabili a liraglutide, ci dicono che oggi questi farmaci vengono prescritti spesso in modo inappropriato, come dimostra il valore medio di HbA<sub>1c</sub> della popolazione trattata, pari a 8,9%. L'uso spesso improprio degli analoghi del GLP-1 viene confermato anche dai dati degli Annali AMD 2011<sup>34</sup>, che ci mostrano un utilizzo di questi farmaci in pazienti con durata media di malattia di 10 anni e con BMI medio di 35 kg/m<sup>2</sup>.

In conclusione, gli analoghi del GLP-1 sembrano rispondere in maniera adeguata a molti dei bisogni inevasi del trattamento e alla necessità di approccio multifattoriale alla cura del diabete; in questo ambito, l'analogo del GLP-1 liraglutide rappresenta una efficace e sicura risorsa nell'ambito della terapia del DMT2 per l'elevata percentuale di raggiungimento dei target glicemici, la possibilità di ottenere un calo ponderale e l'assenza di effetti negativi tipici degli antidiabetici "tradizionali" (ipoglicemia, aumento ponderale). Inoltre, liraglutide rappresenta un'opzione valida anche nei pazienti con riduzione del filtrato glomerulare, in quanto il farmaco non viene escreto per via renale.

In prospettiva, sarà importante comprendere a fondo tutte le azioni degli agonisti recettoriali del GLP-1 per valutarne correttamente tutti i benefici – soprattutto in termini di protezione cardiovascolare – e monitorarne la sicurezza a lungo termine e, inoltre, sarà importante ridiscutere accuratamente la corretta collocazione di questi farmaci negli algoritmi terapeutici oggi impiegati (Fig. 2).



**Figura 2.**

Standard italiani per la cura del DMT2: flow-chart per la terapia del DMT2 e collocazione degli analoghi del GLP-1.

## Bibliografia

- 1 AMD-SID. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010*. Torino: Infomedica Editore 2010.
- 2 American Diabetes Association. *Standard of Medical Care – 2011*. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-61.
- 3 AMD. *Il grande progetto SUBITO! della diabetologia italiana*. [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il\\_grande\\_progetto\\_subito!\\_della\\_diabetologia\\_italiana/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/il_grande_progetto_subito!_della_diabetologia_italiana/)
- 4 Del Prato S. *Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?* Diabetologia 2009;52:1219-26.
- 5 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1565-76.
- 6 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 7 ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 8 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- 9 Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. *Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes*. JAMA 2010;303:1410-8.
- 10 Garber AJ. *Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability*. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S279-84.
- 11 Marre M, Shaw J, Brändle M, et al.; LEAD-1 SU Study Group. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)*. Diabet Med 2009;26:268-78.
- 12 Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al.; LEAD-2 Study Group. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study*. Diabetes Care 2009;32:84-90.
- 13 Garber A, Henry R, Ratner R, et al.; LEAD-3 (Mono) Study Group. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial*. Lancet 2009;373:473-81.
- 14 Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. *Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD)*. Diabetes Care 2009;32:1224-30.
- 15 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial*. Diabetologia 2009;52:2046-55.
- 16 Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al.; for the LEAD-6 Study Group. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet 2009;374:39-47.
- 17 Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. *Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial*. Lancet 2010;375:1447-56.
- 18 Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, et al. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus*. Diabet Med 2008;25:152-6.
- 19 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. *Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*. Lancet 2002;359:824-30.
- 20 Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee. *Liraglutide (injection) for the treatment of patients with type 2 diabetes*. NDA 22-341. Briefing Document. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-02-NovoNordisk.pdf>
- 21 Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30:1608-10.
- 22 Flint A, Kapitza C, Hinds-berger C, et al. *The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide decreases post-prandial hunger and energy intake*. Diabetes 2008;57(Suppl 1):P556.
- 23 Zinman B, Buse J, Falahati A, et al. *Attaining a clinically relevant composite endpoint of HbA<sub>1c</sub> > 7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia with liraglutide as compared to other therapies in type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of the LEAD studies*. Diabetologia 2009;52(Suppl 1):OP-743.
- 24 Zinman B, Buse J, Falahati A, et al. *Liraglutide more effectively achieves a composite endpoint for A<sub>1c</sub>, SBP and weight change than other diabetes therapies*. Diabetes 2009;58(Suppl 1):537-P.
- 25 Plutzky J, Garber A, Falahati A, et al. *Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in T2DM*. Diabetologia 2009;52(Suppl 1):OP-762.
- 26 Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. *A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model*. Diab Vasc Dis Res 2011;8:117-24.
- 27 Gros R, You X, Baggio LL, et al. *Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor*. Endocrinology 2003;144:2242-52.
- 28 Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. *Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury*. Diabetes 2005;54:146-51.
- 29 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion*. Circulation 2004;109:962-5.
- 30 Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. *Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure*. J Card Fail 2006;12:694-9.
- 31 Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. *A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes*. Postgrad Med 2010;122:16-27.
- 32 Monami M, Crevasco F, Lamanna C, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Exp Diabetes Res 2011;2011:215764.
- 33 AIFA. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. *Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori*. Annali. <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf>
- 34 Cimino A, Fava D, Giorda CB, et al. *AMD Annali 2011*. Torino: Kino 2011 [in press].

## La terapia insulinica nel diabete di tipo 2: luci e ombre

### Introduzione

Sin da quando, negli anni '50, furono introdotti i farmaci ipoglicemizzanti orali, il mondo diabetologico si è diviso tra fautori e detrattori dell'uso dell'insulina nel diabete di tipo 2 (DMT2). I sostenitori puntualizzano che nel DMT2 c'è sempre un deficit di secrezione insulinica, per cui è naturale somministrare l'insulina come una sorta di terapia sostitutiva; dall'altro lato, i detrattori fanno notare che nel paziente DMT2 insulino-trattato si determina sempre una cospicua iperinsulinemia, totalmente non fisiologica. Ambedue le considerazioni sono corrette; peraltro, nessuna delle terapie disponibili per il DMT2 è rispettosa della fisiologia.

L'idea di scegliere la terapia sulla base di un presunto maggior rispetto della fisiologia è quindi velleitaria. I trattamenti farmacologici disponibili, infatti, non sono mai in grado di ripristinare la condizione fisiologica precedente l'insorgenza del diabete. Le scelte tra i vari farmaci disponibili devono invece essere condotte sulla base degli effetti clinici documentati del trattamento, e in particolare l'efficacia e la sicurezza. Questa breve rassegna intende focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti di efficacia e sicurezza della terapia insulinica nel DMT2.

### Efficacia

È opinione generalmente condivisa che l'insulina sia in assoluto la più efficace di tutte le terapie disponibili anche nel DMT2. Se dovessimo adottare i criteri della medicina basata sulle evidenze, questa convinzione non è sostenuta da dati consistenti. Infatti, nei pochi trial disponibili nei quali l'insulina è stata confrontata con altre terapie (combinazioni di farmaci orali, glitazoni, agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* – GLP-1) l'effetto sull'HbA<sub>1c</sub> è generalmente identico a quello del trattamento di confronto. Anche nello *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), l'andamento del controllo metabolico a lungo termine con l'insulina (2 iniezioni di NPH [*Neutral protamine Hagedorn*] al giorno) è sovrapponibile a quello delle terapie orali<sup>1</sup>. In un recente trial su pazienti di nuova diagnosi, persino la terapia insulinica intensiva basal bolus (multiiniezione o con il microinfusore) ha una efficacia sull'HbA<sub>1c</sub> sovrapponibile alla terapia orale<sup>2</sup>.

Nella valutazione dell'efficacia della terapia insulinica, rispetto agli altri trattamenti disponibili, occorre tenere conto di tre fattori. Innanzitutto, la durata del diabete: è noto che la funzione beta cellulare, e di conseguenza la capacità di risposta alla terapia non insulinica, declina progressivamente con il passare degli anni. Ciò significa che l'efficacia delle terapie diverse dall'insulina diminuisce progressivamente all'aumentare della durata del diabete; l'insulina, al contrario, mantiene la propria efficacia nel corso del tempo. Non è casuale che i due studi citati in precedenza<sup>1,2</sup> siano stati ambedue condotti in pazienti di nuova diagnosi; qualora fossero stati reclutati pazienti con maggiore durata di malattia i risultati avrebbero potuto essere meno favorevoli al trattamento orale.

Un secondo punto-chiave riguarda la titolazione delle dosi di insulina. I farmaci che utilizziamo nella terapia del diabete mostrano una relazione dose-risposta che è valida soltanto all'interno di un range di dosi (ad esempio, per la metformina tra 1 e 2,5 g), superato il quale aumentano gli effetti collaterali ma non l'efficacia terapeutica. Per l'insulina questo non vale, cioè non è possibile identificare una dose massima oltre la quale non si possa comunque ancora ottenere un ulteriore incremento di efficacia. Da ciò deriva che l'efficacia dell'insulina

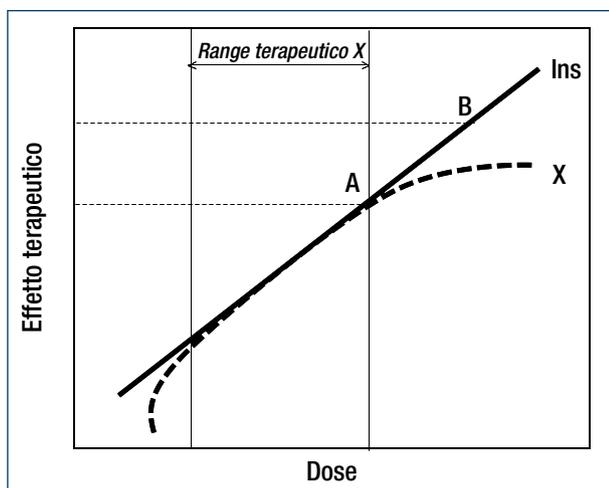
### Edoardo Mannucci

DEA e Medicina e Chirurgia Generale e di Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

#### CORRISPONDENZA

EDOARDO MANNUCCI

edoardo.mannucci@unifi.it



**Figura 1.**

Relazione dose-risposta. Confronto tra un ipotetico farmaco X (di cui è indicato il range terapeutico) e l'insulina. Se il confronto è fatto alla dose di insulina A, l'insulina risulterà equivalente per efficacia al farmaco X; se si impiega la dose B, l'insulina risulterà superiore.

nei trial clinici dipende essenzialmente dagli algoritmi di titolazione delle dosi: quanto più sono aggressivi tanto maggiore è la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (e, ovviamente, l'incidenza di ipoglicemie). Ciò rende relativamente facile distorcere il risultato di un trial di confronto tra l'insulina e un'altra terapia: se si vuole sminuire l'efficacia dell'insulina (e quindi far risaltare il trattamento di confronto come molto efficace) si possono utilizzare algoritmi di titolazione dell'insulina più blandi; qualora si voglia evidenziare una minor incidenza di ipoglicemie con il trattamento di confronto, si può imporre un algoritmo di titolazione dell'insulina più aggressivo (Fig. 1).

Un terzo elemento da considerare è l'HbA<sub>1c</sub> iniziale dei pazienti reclutati nei trial: nella maggior parte degli studi sul trattamento del diabete, si escludono i pazienti con livelli molto elevati di HbA<sub>1c</sub>. Ciò produce una distorsione a vantaggio dei farmaci meno efficaci.

In conclusione, i risultati dei trial clinici randomizzati disponibili non rendono pienamente giustizia all'efficacia della terapia insulinica. Grazie alla possibilità virtualmente illimitata di aumentare l'effetto terapeutico incrementando le dosi, l'insulina è potenzialmente più efficace delle altre terapie ipoglicemizanti; essa, inoltre, ha il vantaggio di mantenere la propria efficacia anche in quei soggetti in cui la funzione beta cellulare è ormai gravemente compromessa.

## Sicurezza: ipoglicemia ed effetti cardiovascolari

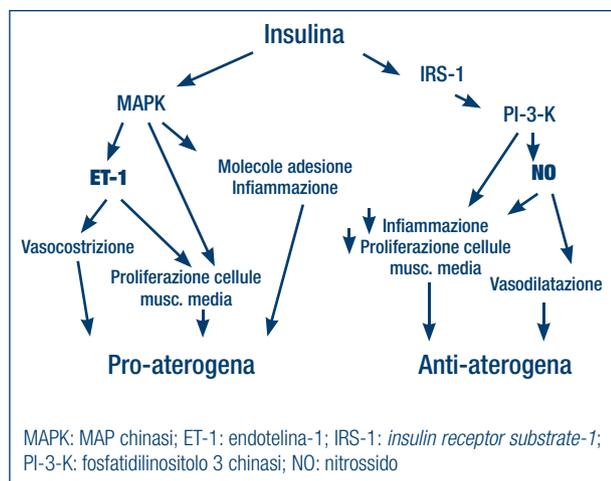
Il miglioramento del controllo metabolico nel DMT2 comporta anche una riduzione del rischio cardiovascolare complessivo. Nei grandi trial, a fronte di una diminuzione di HbA<sub>1c</sub> dell'1% circa, si osserva una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari

maggiori (e in particolare di infarto del miocardio) pari a circa il 10-11%; a ciò non corrisponde, però, alcuna riduzione della mortalità cardiovascolare. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che l'aumentata incidenza di ipoglicemie, che accompagna l'intensificazione della terapia ipoglicemizante, comporta un aumento della mortalità per cause cardiovascolari<sup>3</sup>. Lo studio in cui si è utilizzato il protocollo terapeutico più aggressivo, che provocava molte ipoglicemie, ha mostrato un aumento significativo della mortalità associato al trattamento intensificato<sup>4</sup>.

Tra tutti i trattamenti utilizzabili nel DMT2, l'insulina è notoriamente quello maggiormente associato a un aumento dell'incidenza di ipoglicemie. Peraltro, il rischio ipoglicemico indotto dal trattamento insulinico può essere assai contenuto, se si osservano alcuni accorgimenti. Innanzitutto, occorre utilizzare le formulazioni migliori di insulina. Una mole ampia di evidenze mostra che gli analoghi lenti dell'insulina si associano a un rischio di ipoglicemia inferiore all'insulina umana NPH, a parità di controllo glicemico, sia nel DMT1 che nel DMT2<sup>5,6</sup>. Con gli analoghi rapidi, rispetto all'insulina umana, si riporta generalmente un miglioramento del controllo glicemico (glicemia post-prandiale e HbA<sub>1c</sub>) a parità di ipoglicemie<sup>7</sup>, il che significa comunque un rapporto rischio/beneficio più conveniente rispetto all'insulina umana. Un secondo elemento fondamentale è la scelta dello schema insulinico più adeguato. Sebbene alcuni schemi diffusi a livello internazionale suggeriscano, per semplicità, di iniziare sempre con una insulina basale<sup>8</sup>, non esistono prove certe di superiorità di uno schema di terapia insulinica rispetto all'altro. I trial clinici mostrano, nella media dei pazienti, risposte abbastanza simili per schemi terapeutici diversi (solo basale, solo bolus ai pasti, premiscelate o basal-bolus); in realtà, pazienti diversi rispondono meglio a schemi terapeutici diversi. Nella pratica clinica, la scelta dello schema di terapia insulinica dovrebbe essere fatta sulla base dell'andamento delle glicemie del singolo paziente nel corso della giornata, senza priorità rigidamente preordinate. L'adeguamento del trattamento alle esigenze del singolo paziente consente di ottenere un controllo migliore con un rischio di ipoglicemia più basso.

La possibilità che l'insulina abbia degli effetti diretti sul rischio cardiovascolare, indipendenti dai suoi effetti sulla glicemia, è ancora molto dibattuta. I recettori insulinici sono ampiamente rappresentati nelle pareti vasali, con varie funzioni: da un lato, attraverso la via del fosfatidilinositolo, l'insulina stimola la secrezione di nitrossido (quindi ha un effetto vasodilatante), esercita azioni antinfiammatorie, inibisce l'espressione di molecole di adesione – azioni complessivamente antiaterogene; al tempo stesso, attraverso mediatori intracellulari differenti (come l'attivazione della MAP chinasi), l'insulina stimola la secrezione di endotelina 1, che è un potente vasocostrittore, ha un effetto proinfiammatorio, stimola l'espressione di molecole d'adesione e ha quindi un effetto proaterogeno (Fig. 2). Nell'uomo, in condizioni fisiologiche, l'insulina ha un effetto vasodilatante; in condizioni di insulino-resistenza, però, la via del fosfatidilinositolo risulta essere più compromessa di quella delle MAP chinasi, per cui in singoli pazienti si può avere addirittura un effetto vasocostrittore.

Dal punto di vista clinico, gli studi eseguiti instaurando una terapia insulinica intensificata successivamente a eventi cardio-

**Figura 2.**

Azioni vascolari dirette dell'insulina.

vascolari acuti hanno dato risultati generalmente favorevoli, con miglioramento della prognosi a breve e medio termine. Alcuni studi recenti in cui si sono utilizzati protocolli molto aggressivi, con elevata incidenza di ipoglicemia, hanno però mostrato che una intensificazione eccessiva della terapia insulinica può accompagnarsi anche a un aumento della mortalità. Degli studi più a lungo termine in prevenzione primaria, soltanto lo UKPDS<sup>1</sup> ha confrontato l'insulina con le sulfaniluree, senza mostrare differenze significative. Occorre però ricordare che quel trial era stato disegnato per verificare le differenze tra terapia convenzionale e terapia intensificata e non le differenze tra i vari tipi di terapia intensificata; per quest'ultimo confronto, le dimensioni dello studio sono decisamente insufficienti.

Complessivamente, l'insulina può contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare attraverso la riduzione della glicemia; target troppo aggressivi o somministrazioni incongrue di insulina potrebbero avere effetti negativi sulla mortalità cardiovascolare a causa dell'eccessiva incidenza di ipoglicemia. Non esistono indicazioni consistenti che l'insulina possa modificare in maniera rilevante il rischio cardiovascolare con meccanismi diversi dalla riduzione dell'iperglicemia o dall'induzione di ipoglicemia.

## Sicurezza: insulina e tumori

L'insulina è un fattore di crescita, sia per le cellule normali che per quelle tumorali; non è un fattore trasformante, ma stimola la proliferazione di eventuali cellule già trasformate presenti nell'organismo, favorendone l'evoluzione verso tumori clinicamente manifesti. È ben noto, da molti decenni, che l'effetto dell'insulina sulla proliferazione cellulare è aumentato in presenza di concentrazioni elevate di glucosio. La condizione di iperglicemia e iperinsulinemia combinate, che è tipica dei pazienti DMT2 insulinotrattati, appare capace di stimolare in modo rilevante la crescita delle cellule neoplastiche<sup>9</sup>.

L'azione di stimolazione della crescita da parte dell'insulina è almeno in parte mediata dalla stimolazione del recettore dell'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1), per il quale l'insulina è un de-

bole agonista. In condizioni fisiologiche, l'interazione dell'insulina con il recettore per l'IGF-1 sembra avere un ruolo del tutto marginale nella regolazione della crescita cellulare; nei pazienti DMT2 trattati con dosi elevate di insulina, quando l'insulinemia può superare di molte volte i limiti fisiologici, l'attivazione di questa via potrebbe assumere maggiore rilevanza. Anche la stimolazione del recettore insulinico può di per sé determinare una stimolazione della crescita cellulare, soprattutto l'isoforma A. Questa è l'isoforma del recettore insulinico più rappresentata nella vita fetale ma è comunque presente anche in cellule adulte ed è tipicamente sovraespressa in molte linee di cellule neoplastiche, che quindi sono particolarmente sensibili all'azione di stimolazione della crescita da parte dell'insulina. Anche la stimolazione del recettore insulinico di tipo B, che è l'isoforma prevalente nell'età adulta e media soprattutto gli effetti metabolici, induce crescita cellulare. Ciò significa che non è possibile separare del tutto gli effetti metabolici dell'insulina da quelli sulla crescita cellulare.

La traduzione di questi dati sperimentali nel contesto clinico è metodologicamente complessa. Non disponiamo di studi randomizzati a lungo termine che confrontino la terapia insulinica con altri trattamenti e che abbiano dimensioni sufficienti da rilevare eventuali differenze nell'incidenza di neoplasie. L'unica fonte di informazioni è quindi rappresentata dagli studi epidemiologici. Questi mostrano che i pazienti trattati con insulina hanno un'incidenza aumentata di tumori rispetto a quelli che non fanno uso di insulina. Peraltro, i pazienti cui viene prescritta insulina sono clinicamente molto diversi rispetto a quelli non insulinotrattati; essi sono più anziani, con maggiore durata del diabete, maggiore comorbidità, ecc. Alcuni di questi fattori confondenti possono essere valutati e considerati nell'analisi dei dati, con gli opportuni aggiustamenti statistici; non tutte le caratteristiche cliniche che condizionano la prescrizione dell'insulina possono però essere prese in considerazione in modo accurato in grandi studi epidemiologici. In linea di massima, quanto più accurata è la caratterizzazione clinica dei pazienti studiati ed elevato il numero di confondenti considerati nell'analisi, tanto meno grande appare l'eccesso di rischio neoplastico nei pazienti insulinotrattati.

Da un esame complessivo degli studi epidemiologici disponibili, alla luce anche delle evidenze sperimentali, sembra evidente che l'insulina, almeno ad alte dosi, possa associarsi a un incremento dell'incidenza di tumori; tale effetto è però, con ogni evidenza, assai più modesto di quanto potrebbe apparire da alcuni studi epidemiologici in cui era scarso l'aggiustamento per fattori confondenti.

Un ultimo punto assai controverso riguarda la possibilità di differenze nell'incidenza di tumori tra i vari analoghi dell'insulina. In particolare, glargine, che ha un'affinità maggiore per il recettore di IGF-1 rispetto all'insulina umana, è stata associata in alcuni studi epidemiologici a un aumento dell'incidenza di tumori. Dopo le prime segnalazioni, risalenti al 2009, è stata pubblicata una piccola serie di studi osservazionali, di coorte o caso-controllo, uno dei quali dal nostro gruppo<sup>10</sup>. I risultati dei vari studi sono assai variabili: alcuni non hanno osservato alcuna rela-

zione, altri riportano un aumento dell'incidenza complessiva di tumori nei pazienti trattati con glargine, altri ancora riferiscono un incremento del rischio neoplastico soltanto per alcuni tipi di cancro, o per trattamenti a dosi elevate e/o prolungati nel tempo; nessuno studio ha segnalato eventuali effetti protettivi di glargine nei confronti dei tumori. Tutti gli studi disponibili hanno delle limitazioni metodologiche importanti, che generano dei bias – a favore o a sfavore di glargine; perciò, l'interpretazione dei risultati è problematica. Sarebbe auspicabile la produzione e pubblicazione di ulteriori studi che però, malgrado i periodici annunci, tardano ad arrivare. Su questo tema specifico permane quindi un'area di incertezza che, a parere di chi scrive, dovrebbe indurre a usare cautela nell'impiego protratto di glargine a dosi elevate.

## Conclusioni

A distanza di circa 80 anni dalla sua introduzione, l'insulina rimane uno strumento terapeutico insostituibile nel trattamento, non solo del DMT1, ma anche del DMT2. In particolare, nei pazienti che mostrano valori molto elevati di HbA<sub>1c</sub> o in quelli che mostrano una riduzione cospicua della funzione beta cellulare, l'insulina ha un'efficacia ancora ineguagliata dagli altri trattamenti oggi disponibili.

La principale limitazione dell'insulina è rappresentata dal rischio di ipoglicemia, che a sua volta può avere effetti negativi sulla mortalità cardiovascolare. Tale rischio può essere ridotto utilizzando le formulazioni più moderne di insulina e adottando schemi posologici ritagliati su misura per il singolo paziente. L'ottimizzazione dello schema terapeutico sulla base delle terapie può consentire anche, almeno in alcuni casi, di evitare l'impiego di dosi molto elevate di insulina, che sono probabilmente associate a un modesto aumento del rischio di neoplasie.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Lancet 1998;352:837-53.
- <sup>2</sup> Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial.* Lancet 2008;371:1753-60.
- <sup>3</sup> Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycem control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- <sup>4</sup> Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- <sup>5</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis.* Diabetes Obes Metab 2009;11:372-8.
- <sup>6</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- <sup>7</sup> Mannucci E, Monami M, Marchionni N. *Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Obes Metab 2009;11:53-9.
- <sup>8</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2009;32:193-203.
- <sup>9</sup> Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. *Diabetes and cancer.* Endocr Relat Cancer 2009;16:1103-23.
- <sup>10</sup> Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. *Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2010;33:1997-2003.

## Risposte ai precedenti questionari n. 2, vol. 11, 2011

### La malnutrizione "per difetto": un problema sottostimato? • M.L. Amerio, G. Ventriglia

- In quale percentuale di pazienti all'ingresso in ospedale è stato riscontrato rischio di malnutrizione?**
  - 5%
  - 15%
  - 25%
  - 35%**
- A quali conseguenze espone una malnutrizione con ridotto apporto proteico?**
  - perdita di massa muscolare e forza fisica**
  - ridotta cicatrizzazione**
  - ridotta risposta immunitaria**
  - compromissione funzionale di cuore, fegato ed intestino**
- Il Mini Nutritional Assessment Short Form è uno strumento di screening nutrizionale sviluppato specificamente per la popolazione anziana. Esso considera i seguenti fattori tranne uno. Quale?**
  - BMI
  - calo ponderale involontario nell'ultimo mese
  - dosaggio plasmatico di albumina e transferrinemia**
  - mobilità
- Non tutti i pazienti adulti possono essere valutati, per peso e altezza, in piedi e nel modo tradizionale. Quale misure tra le seguenti sono utilizzabili come strumenti alternativi per stimare tali parametri?**
  - misura della circonferenza del braccio al 1/3 medio-proximale**
  - misura della lunghezza dell'ulna**
  - misura della circonferenza cranica
  - misura della plica tricipitale

### Fegato e diabete • R. Marzocchi, A. Cazzotti, G. Marchesini

- Qual è la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale e nel diabete tipo 2?**
  - 20 e 50%
  - 10 e 80%
  - 30 e 70%**
  - 5 e 90%
- Quale terapia per il diabete in corso di epatopatia?**
  - stile di vita + insulina in tutti i casi
  - stile di vita + metformina, oppure + sulfoniluree, oppure + insulina basale, a seconda del compenso
  - stile di vita + incretino-mimetici

**d. stile di vita + metformina o glitazoni se non cirrosi. Nella cirrosi, insulina**

- La presenza di ipertransaminasemia nel diabete è imputabile a:**
  - infezione virale, abuso di alcol o NAFLD, a seconda del profilo biochimico e laboratoristico**
  - sempre da mettere in rapporto all'obesità
  - sempre riferibile a un consumo di alcol superiore a 30 g/die
  - da riferire all'uso di statine
- La terapia di elezione per la NAFLD, oltre allo stile di vita, si basa sull'uso di:**
  - insulino-sensibilizzanti**
  - astensione assoluta dall'alcol
  - uso di sostanze antiossidanti
  - uso di statine e/o fibrati

### Dall'assistenza al singolo paziente alla performance complessiva del centro: l'uso dei reminders per il miglioramento della qualità della cura • I. Meloncelli, C.B. Giorda, L. Monge, M.C. Rossi

- I Reminders AMD sono stati concepiti per:**
  - assistere il diabetologo nella scelta delle terapie più opportune
  - evitare gli errori prescrittivi
  - permettere una rapida visualizzazione sinottica dei risultati clinici raggiunti dal singolo paziente**
  - b + c
- I Reminders AMD sono stati concepiti per:**
  - ridurre l'inerzia clinica del diabetologo
  - evidenziare lo scarto tra gli obiettivi raggiunti e gli obiettivi prefissati
  - a + b**
  - nessuno dei precedenti

**3. L'inserimento nelle cartelle cliniche dei dati in forma codificata permette di:**

- misurare gli indicatori di qualità dell'assistenza
- migliorare la gestione del singolo paziente
- esportare dati da cartelle diverse e gestirli in maniera aggregata
- tutte le precedenti**

**4. Nel data base nazionale degli Annali AMD la carenza principale riguarda:**

- dati per la misura degli indicatori di processo
- dati per la misura degli indicatori di esito finale**
- dati per la misura degli indicatori di esito intermedio
- dati per la misura degli indicatori di struttura