

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Carlo Bruno Giorda

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it • www.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

Alice Tinagli
Junior Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • atinagli@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

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Editoriale

La giusta cura – Una terapia sempre più personalizzata per il diabete mellito tipo 2

A. Ceriello 43

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Algoritmo DMT2

A. De Micheli 45

Governo clinico

Analisi di una popolazione assistita attraverso la sanità di iniziativa

A. Bussotti, M. Gori, R. Salvadori, A. Tenaglia, U. Alecci, S. Giustini 50

Pratica professionale

Personalizzare il target di emoglobina glicata: la giusta glicata per ciascun paziente

M. Passamonti 55

Caso clinico

Applicazione dell'algoritmo per la personalizzazione della terapia

M. Gallo 61

Perle di pratica professionale

Nella pratica clinica, qual è il valore di creatinina clearance per cui è raccomandata la sospensione del trattamento con metformina?

M. Passamonti, E. Mainetti 66

Una pagina per il paziente

Da malato cronico a paziente esperto

G. Stagno 67

Notizie dal mondo del farmaco

Acarbose nell'aggiornamento delle linee guida IDF sul trattamento della glicemia post-prandiale e nel nuovo algoritmo terapeutico dell'IDF

A. Ceriello 68

Controllo glicemico globale: aspetti clinico-pratici

A. Ceriello, G. Stagno 71

Controllo glicemico e oltre: un dibattito "di classe"

A. Nicolucci, M.C. Rossi 76

La terapia del diabete: tra temi tradizionali e approcci innovativi

M.C. Rossi, A. Nicolucci 81

Liraglutide ed effetti cardiovascolari: i risultati dei trial clinici

E. Mannucci 87

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 1, 2012 90

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 condrono*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovic 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 grant 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 standard riportati in Science 1954;120:1078.

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

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

Modalità di invio: CD-ROM o DVD; è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire (Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Pisa); posta elettronica (lcastelli@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 inserite 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.

Perle di pratica professionale: sono previste 2,5 cartelle da 2000 battute; sono ammesse 2/3 tra figure e tabelle.

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

Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia € 60,00; estero € 75,00. Questo fascicolo € 25,00. Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Pisa - Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 - E-mail: info@pacineditore.it - http://www.pacinieditore.it

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

In copertina: Cappadocia (Turchia, foto di Licia Nicoli)

Finito di stampare nel mese di giugno 2012 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

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.

La giusta cura – Una terapia sempre più personalizzata per il diabete mellito tipo 2

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)
Barcelona, Spain

Analogamente a quanto è avvenuto in oncologia, anche in ambito diabetologico negli ultimi anni vi è stata una crescente attenzione alla problematica della personalizzazione del trattamento. Benché tutti abbiamo conoscenza di che cosa significhi questo nella comune pratica clinica, è pur vero che cercare di definire atteggiamenti e procedure, per le peculiarità stesse della materia, non è compito facile.

Con il concetto di terapia personalizzata si intende l'approccio decisionale clinico che di volta in volta viene svolto verso ciascun paziente e che ha come prerequisito un'accurata identificazione del paziente (fenotipizzazione) e, come metodologia, l'applicazione delle conoscenze e delle evidenze scientifiche al buon senso, nonché alla realtà di ciascun individuo. Il fine ultimo è di ottimizzare le risposte terapeutiche con una migliore tollerabilità e compliance.

La problematica è complessa perché implica non solo aspetti medici ma anche legali. Medici, perché l'estremizzazione del concetto di terapia personalizzata potrebbe comportare il rischio che ciascun operatore sanitario si consideri libero di agire, senza necessariamente seguire la medicina delle evidenze. Legali, perché, soprattutto in alcuni paesi ma – in qualche misura – anche nel nostro, il non attenersi scrupolosamente alle linee guida potrebbe aprire contenziosi legali nel caso di insuccesso terapeutico.

Sono stati già offerti vari tentativi di risposta più organica al problema, tra i quali una Consensus prodotta dall'*American Endocrine Society* con l'*American Diabetes Association*¹ e un'altra da parte della *Global Partnership for Effective Diabetes Management*².

Queste proposte, tuttavia, hanno lasciato aperti ancora molti interrogativi in quanto non hanno affrontato realmente il problema a livello individuale, hanno cercato di "settorializzare" i pazienti e, soprattutto, non sono risultate facilmente adattabili alla nostra realtà locale.

Per il suo background e per la sua missione, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha ritenuto utile offrire una risposta a questo nuovo bisogno della diabetologia, sviluppando, un documento che esaminasse due aspetti del problema: la personalizzazione della terapia e i percorsi terapeutici atti a rendere questo approccio realmente fruibile (percorsi personalizzati).

Il documento elaborato si è sviluppato sulla base di quanto già pubblicato in letteratura da altri autori¹⁻³ nel tentativo di individuare strumenti che permettessero la caratterizzazione dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e, come background di riferimento, si è avvalso fondamentalmente delle nuove linee guida della Società Finlandese di Diabetologia⁴. 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.

La novità del presente documento 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.

L'algoritmo terapeutico proposto, che è stato recentemente anche pubblicato in inglese⁵, e che è disponibile al seguente indirizzo web (<http://www.aemmedi.it/algoritmi/intro-italiano.html>), sarà dettagliatamente descritto in questo numero della rivista.

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 soddisfare gli ancora presenti bisogni insoddisfatti nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2, tuttavia, ci auguriamo possa costituire un'utile guida nelle scelte decisionali del medico.

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

Bibliografia

- ¹ Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. *Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-74.
- ² Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management*. Int J Clin Pract 2010;64:295-304.
- ³ Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. *The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach*. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:239-44.
- ⁴ *Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline*. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Available from: www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html
- ⁵ Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012 Jan 4 [Epub ahead of print].

Algoritmo DMT2

Alberto De Micheli

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria,
Genova

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 •
Terapia personalizzata •
Algoritmo terapeutico

CORRISPONDENZA

ALBERTO DE MICHELI
alberto_demicheli@tin.it

Riassunto

Il diabete tipo 2 è una malattia complessa ed eterogenea, che richiede un approccio personalizzato per la migliore efficacia della cura. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) propone un algoritmo di terapia basato sulla fenotipizzazione del paziente e l'utilizzo dell'autocontrollo strutturato della glicemia.

I dati epidemiologici indicano che esiste una stretta correlazione fra il controllo metabolico e le complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete sia nel diabete tipo 1^{1,2} che nel diabete tipo 2^{1,3,4}; tuttavia negli studi di intervento il compenso glicemico non sempre porta a un vantaggio per il paziente in termini di esiti concreti, quali gli eventi cardiovascolari o la mortalità per ogni causa⁵.

Poiché le caratteristiche individuali dei pazienti possono essere legate alla possibilità di ottenere risultati positivi o meno o addirittura negativi con determinati approcci terapeutici⁶⁻⁹, è necessario stabilire obiettivi e piani terapeutici individualizzati, attraverso il corretto uso delle prove di vario grado disponibili e delle altre conoscenze fisiopatologiche e farmacologiche. La precocità dell'intervento rispetto all'esordio della malattia diabetica appare critica per l'ottenimento dei risultati migliori sulla prevenzione delle complicanze, in considerazione dell'effetto "memoria metabolica" suggerito da alcuni studi su numeri elevati di pazienti^{7,10}.

Il razionale della personalizzazione e dell'algoritmo

Il diabete tipo 2 è una malattia estremamente eterogenea, una sindrome che comprende una varietà di malattie caratterizzate da iperglicemia e modificazioni tissutali risultanti da diversi fattori eziologici e patogenetici¹¹. Le basi genetiche delle principali alterazioni fisiopatologiche del diabete si vanno definendo sempre più chiaramente¹², ma al momento queste conoscenze non hanno risvolti operativi nella cura della malattia, salvo in specifici e rari casi. Al contrario, gli aspetti fenotipici, eterogenei e graduati nei singoli individui, caratterizzano facilmente la malattia clinica e possono indirizzare razionalmente il trattamento sulla base delle conoscenze attuali (Tab. I)¹³.

Studi recenti hanno dimostrato che il compenso glicemico ottimale deve essere ottenuto presto nel corso della storia naturale della malattia¹⁰ in quanto esso si dimostra inefficace^{8,9} e talora pericoloso⁷ se perseguito tardivamente e in presenza di complicanze conclamate. In queste situazioni l'utilizzo di terapie antidiabetiche, che espongono a elevato rischio ipoglicemico¹⁴ e a incremento ponderale, può paradossalmente peggiorare la prognosi per la vita dei pazienti. Sulla base degli stessi studi è possibile stabilire obiettivi glicemici diversi in relazione all'età dei pazienti e alla presenza di complicanze macroangiopatiche^{7-9,15}, in modo da perseguire il grado di compenso più adeguato alle singole condizioni cliniche e nelle migliori condizioni di sicurezza.

La disponibilità di farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 è oggi molto vasta¹⁶, tuttavia i grandi trial, a parte l'indicazione all'utilizzo della metformina come farmaco di prima scelta nei pazienti in sovrappeso⁶, danno solo indicazioni sugli obiettivi terapeutici e non sugli schemi di trattamento più efficaci. Questi sono parzialmente ricavabili da numerosi studi

Tabella I. Eterogeneità clinica del diabete mellito (da Smith et al., 2010, mod.)¹³.

| | |
|--|--|
| Rapidamente progressivo | Lentamente progressivo |
| Magro | Obeso |
| Anormale glicemia a digiuno | Glicemia anormale a digiuno e post-prandiale |
| Anormale glicemia post-prandiale | |
| Tendente alla chetosi | Non tendente alla chetosi |
| Non insulino-dipendente | Insulino-dipendente |
| Alta sensibilità all'insulina | Bassa sensibilità all'insulina |
| Elevata secrezione insulinica | Scarsa secrezione insulinica |
| Rispondente ai farmaci (anche per singole classi) | Non rispondente ai farmaci |
| Etnia a basso rischio (genetico e culturale) | Etnia ad alto rischio (genetico e culturale) |
| Comportamenti a basso rischio (genetici e culturali) | Comportamenti ad alto rischio (genetici e culturali) |
| Ambiente a basso rischio | Ambiente ad alto rischio |
| Scarsa predisposizione genetica specifica | Alta predisposizione genetica specifica |

"testa a testa"¹⁷, spesso su piccoli numeri e di qualità metodologica non elevata e da considerazioni di natura fisiopatologica e farmacologica¹⁸.

La pratica dell'autocontrollo domiciliare della glicemia nel diabete tipo 2 è molto discussa. La sua efficacia è provata solo laddove alle misurazioni corrisponda un'adeguata risposta all'adattamento della terapia da parte sia del medico che del paziente, a ciò correttamente educato¹⁹. Recenti studi hanno confermato l'efficacia di questo approccio, rafforzandone le indicazioni per l'utilizzo razionale nella pratica clinica²⁰⁻²³. L'algoritmo proposto si caratterizza per l'utilizzo e la valorizzazione dell'autocontrollo glicemico strutturato secondo la linea guida IDF (*International Diabetes Federation*) del 2009²⁴.

Su queste basi si può scegliere una terapia personalizzata, basata sulla fenotipizzazione del paziente diabetico, la definizione di

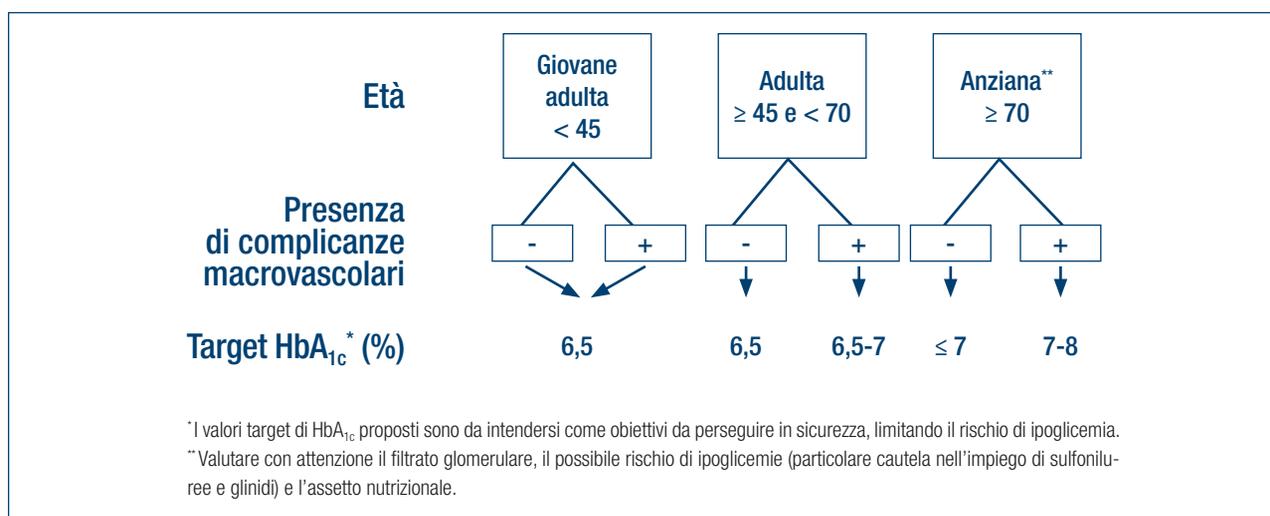
obiettivi glicemici individualizzati, la valutazione del ritmo circadiano della glicemia, la scelta in passi successivi di farmaci efficaci, sicuri e durevoli nel tempo.

L'algoritmo terapeutico

L'algoritmo terapeutico, pubblicato on line sul sito web di AMD (<http://www.aemmedi.it/algorithmi/>) e navigabile agevolmente da uno step all'altro del percorso terapeutico con un semplice clic qualora non si raggiungano i target, stabilisce in primo luogo l'obiettivo glicemico del paziente, basandosi su un semplice schema che considera l'età e la presenza o assenza di complicanze cardiovascolari, sulla base delle indicazioni dei grandi trial⁶⁻⁹ (Fig. 1).

Al secondo step si propongono 5 fenotipi, fra i più comuni nella pratica quotidiana (Tab. II).

I semplici criteri clinici proposti per fenotipizzare i pazienti diabe-

**Figura 1.**

Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2 e la determinazione dell'obiettivo glicemico (da <http://www.aemmedi.it/algorithmi/>).

Tabella II. Quadri fenotipici proposti in funzione delle caratteristiche del paziente con diabete tipo 2.

| | |
|----|--|
| 1. | Pazienti con diabete tipo 2 e iperglicemia severa (HbA _{1c} > 9%), non in terapia antidiabetica, sintomatici o asintomatici |
| 2. | Pazienti con diabete tipo 2 e iperglicemia lieve/moderata (HbA _{1c} tra 6,5 e < 9%) |
| 3. | Pazienti con diabete tipo 2, iperglicemia lieve/moderata (HbA _{1c} tra 6,5 e < 9%) e obesità |
| 4. | Pazienti con diabete tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie |
| 5. | Pazienti con diabete tipo 2, iperglicemia lieve/moderata (HbA _{1c} tra 6,5 e < 9%) e insufficienza renale cronica |

tici tipo 2 sono, oltre all'età (con considerazione anche dell'età biologica e dell'aspettativa di vita) e alla presenza di complica-

ze macroangiopatiche, l'indice di massa corporea, le variazioni del profilo glicemico circadiano, l'insufficienza renale, il rischio di ipoglicemia.

La valutazione della prevalenza dell'iperglicemia a digiuno e post-prandiale attraverso l'autocontrollo glicemico sulla base delle indicazioni dell'IDF è uno degli elementi che guidano nella scelta del farmaco, ferme restando la necessità assoluta dell'educazione terapeutica, dell'osservanza delle regole igienico-dietetiche prescritte e della verifica a ogni visita dell'aderenza del paziente. Il rilievo dato all'utilizzo dell'autocontrollo strutturato caratterizza la proposta di AMD rispetto ad altri algoritmi pubblicati²⁵.

I due principali fattori limitanti nella terapia del diabete sono l'ipoglicemia e l'induzione o meno di incremento ponderale e i farmaci possono essere scelti, nei singoli casi, sulla base della loro efficacia sulla iperglicemia a digiuno o post-prandiale, la durata nel tempo della loro efficacia, l'effetto positivo neutro o negativo sul peso corporeo, il rischio di indurre ipoglicemia, gli effetti collaterali, la compresenza di insufficienza renale, epatica o cardiaca, le reciproche interazioni positive o negative (Tab. III).

Tabella III. Tabella comparativa schematica degli effetti positivi o negativi dei diversi farmaci utilizzati nel trattamento del diabete tipo 2 (da Rodbard et al., 2009, mod.)¹⁸.

| | FARMACI | | | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------|-------------|-----------------------------|-----------|--------------------|---|
| | METFORMINA | INIBITORI DEL DPP4 | SULFONILUREE | REPAGLINIDE | PIOGLITAZONE | ACARBOSIO | AGONISTI DEL GLP-1 | INSULINA |
| BENEFICI | | | | | | | | |
| Riduzione glicemia PP | Lieve | Moderata | Moderata | Moderata | Lieve | Moderata | Moderata o forte | Moderata o forte |
| Riduzione glicemia a digiuno | Moderata | Lieve | Moderata | Lieve | Lieve | Neutrale | Lieve | Moderata o forte |
| Riduzione NAFLD | Lieve | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Moderata | Neutrale | Lieve | Neutrale |
| RISCHI | | | | | | | | |
| Ipoglicemia | Neutrale | Neutrale | Moderata | Lieve | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Moderata o severa |
| Disturbi GE | Moderata | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Moderata | Moderata | Neutrale |
| Pericolo in IRC | Severo | Ridurre dosi | Moderato | Neutrale | Moderato (edema) | Neutrale | Ridurre dosi | Neutrale |
| Controindicata in insufficienza epatica o predisposizione ad acidosi lattica | Severa | Neutrale | Moderata | Moderata | Moderata | Neutrale | Neutrale | Neutrale |
| Insufficienza cardiaca/edema | Usare con cautela | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Lieve/moderata/controindic. | Neutrale | Neutrale | Neutrale (non associare a pioglitazone) |
| Incremento ponderale | Beneficio | Beneficio | Lieve | Lieve | Moderato | Neutrale | Beneficio | Lieve, moderato |
| Fratture | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Moderato | Neutrale | Neutrale | Neutrale |
| Interazioni farmacologiche | Neutrale | Neutrale | Moderato | Moderato | Neutrale | Neutrale | Neutrale | Neutrale |

PP: post-prandiale; NAFLD: *Non-alcoholic fatty liver disease*; GE: gastrointestinale; IRC: insufficienza renale cronica.

È auspicabile e prevedibile che in futuro studi di elevata qualità possano dimostrare l'efficacia di singoli farmaci su end-point solidi in popolazioni diverse e che la farmaco-economia dia informazioni puntuali sui rapporti costo-beneficio di singoli nuovi farmaci, permettendo scelte maggiormente basate sulle prove e una migliore efficacia dei trattamenti nella prevenzione delle complicanze a lungo termine.

Al momento una corretta pratica clinica nella terapia personalizzata del diabete può declinare nel migliore dei modi la medicina basata sulle prove, unendo le migliori evidenze, anche di livelli diversi, con la competenza e la capacità di giudizio acquisita attraverso l'esperienza dal medico. Questa si esplicita nella capacità di formulare una diagnosi precisa e di inquadrare il paziente nella sua specifica complessità, e nel comprenderne e dividerne le situazioni soggettive, i diritti e le preferenze²⁶.

In questa prospettiva l'algoritmo si pone come una proposta di strumento operativo concreto, migliorabile e declinabile nella pratica quotidiana, per una sempre maggior condivisione della cultura e della prassi della cura ottimizzata e sicura del diabete fra le diverse figure professionali mediche, sinergicamente coinvolte nell'assistenza medica quotidiana delle persone.

Bibliografia

- 1 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. Ann Intern Med 2004;141:421-31.
- 2 Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. *Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR)*. Diabetes Care 2010;33:1640-6.
- 3 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-12.
- 4 Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Association of HbA_{1c} levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds*. Diabetologia 2012;55:636-43.
- 5 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association*. Diabetes Care 2009;32:187-92.
- 6 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 7 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 8 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Fajans SS, Cloutier MC, Crowther RL. *The Banting Memorial Lecture 1978. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus*. Diabetes 1978;27:1112-25.
- 12 McCarthy MI. *Genomics, type 2 diabetes, and obesity*. N Engl J Med 2010;363:2339-50.
- 13 Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. *Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-74.
- 14 Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al.; ACCORD Investigators. *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.
- 15 Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. *Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials*. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
- 16 National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. *Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
- 17 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. Ann Intern Med 2011;154:602-13.
- 18 Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. *Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control*. Endocr Pract 2009;15:540-59.
- 19 Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. *Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess 2010;14:1-248.
- 20 Duran A, Martin P, Runkle I, et al. *Benefits of self monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups*. J Diabetes 2010;2:203-11.
- 21 Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. *Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non insulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study*. Diabetes Care 2011;34:262-7.
- 22 Pimazoni-Netto A, Rodbard D, Zanella MT, et al.; Diabetes Education and Control Group. *Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy—a randomized controlled trial*. Diabetes Technol Ther 2011;13:997-1004.
- 23 Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al.; ROSES Study Group. *ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial*. Diabet Med 2011;28:789-96.
- 24 *IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes*. www.idf.org/guidelines/self-monitoring.
- 25 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012 Jan 4 [Epub ahead of print].
- 26 Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. New York: Churchill Livingstone 2000.

Sezione di autovalutazione

1 Esiste una correlazione epidemiologica fra il compenso glicemico e le complicanze macroangiopatiche nel diabete tipo 2:

- a. sì
- b. no
- c. solo nel sesso maschile
- d. solo nel sesso femminile

2 Per ottenere i migliori risultati nella prevenzione delle complicanze del diabete tipo 2 è necessario:

- a. ottenere valori di HbA_{1c} entro i limiti della norma per i non diabetici
- b. intervenire precocemente in modo ottimizzato
- c. associare almeno due farmaci antidiabetici
- d. utilizzare il più tardi possibile l'insulina

3. Le conoscenze sulle basi genetiche delle alterazioni fisiopatologiche del diabete tipo 2:

- a. sono scarsissime
- b. sono in progressiva crescita ma non hanno al momento risvolti operativi nella maggior parte dei casi di diabete tipo 2
- c. permettono di somministrare nella maggior parte dei casi terapie mirate
- d. permettono di individuare agevolmente i pazienti che non avranno mai bisogno di terapia insulinica

4. L'autocontrollo glicemico domiciliare nel diabete tipo 2 trattato con ipoglicemizzanti orali:

- a. è inutile
- b. per essere efficace deve essere eseguito ogni giorno
- c. si è dimostrato utile solo nei pazienti di età minore di 60 anni
- d. si è dimostrato utile solo se accompagnato da una adeguata educazione terapeutica

Analisi di una popolazione assistita attraverso la sanità di iniziativa

Il *Chronic Care Model* e le persone affette da diabete mellito*

Introduzione

Edward H. Wagner, fondatore del MacColl Institute, negli Stati Uniti, ha ideato nel 1998 il *Chronic Care Model* (CCM) per far fronte al continuo aumento della prevalenza delle malattie croniche e dei relativi costi. Il modello è una soluzione multidimensionale a un problema complesso che offre un nuovo approccio ai pazienti affetti da malattie croniche nell'ambito della sanità delle cure primarie. L'efficacia del CCM è fornita dall'interazione costante fra operatori sanitari formati alla sanità di iniziativa che "si prendono cura del paziente" con richiami periodici secondo le necessità del paziente in un contesto di linee di indirizzo condivise. L'altro attore fondamentale è il paziente informato, attivo esecutore della propria cura; con lo scopo di ottenere un'assistenza di alta qualità, un'utenza soddisfatta e un miglioramento dello stato di salute della popolazione (Fig. 1).

Nel team multidisciplinare il *medico di famiglia* ha la responsabilità complessiva nei confronti del paziente assumendo il ruolo di coordinatore degli interventi sanitari.

Il *medico di comunità* (MdC) ha un ruolo di coordinamento nell'attuazione della sanità di iniziativa: sia come anello di congiunzione fra ospedale e territorio, sia condividendo con le équipes i principi del governo clinico, attraverso la definizione del budget, la costruzione degli accordi integrativi aziendali, il monitoraggio e il confronto sull'appropriatezza prescrittiva. Questo al fine di garantire livelli costruttivi di relazioni interprofessionali fra medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta, specialisti, medici della continuità assistenziale, volti alla continuità dei percorsi nei confronti dei bisogni della salute (cure primarie, specialistiche,



Figura 1.
Chronic Care Model.

* Un ringraziamento ai medici di medicina generale dell'AUSL 3 Pistoia che hanno contribuito alla casistica dello studio: P.M. Mandelli, M. Meacci, M. Quattrocchi, G. Pastacaldi, R. Vannucci, M. Venturini.

Alessandro Bussotti¹
Michela Gori²
Roberta Salvadori³
Antonio Tenaglia⁴
Umberto Alecci⁵
Saffi Giustini⁶

¹ Direttore Agenzia di Continuità Assistenziale Extraospedaliera, AOU Careggi; ² Medico; ³ Medico di comunità, AUSL 3 PT; ⁴ Medico in formazione, corso tirocinio 3° anno, Firenze; ⁵ Medico di Medicina Generale, SIMG, Messina; ⁶ Medico di Medicina Generale, Montale, Coordinatore Commissione CCM FIMMG PT; ¹⁶ Centro di Facoltà per l'Alta Formazione e la Ricerca Traslaazionale in Medicina Generale UNIFI

PAROLE CHIAVE

Chronic Care Model • Sanità di iniziativa

CORRISPONDENZA

SAFFI GIUSTINI
 saffigiustini@gmail.com

primo soccorso, pronto soccorso, ecc.) e a supportare i moduli nella definizione e successiva gestione dei percorsi per il malato cronico. Tutto questo attuando audit organizzativi, il monitoraggio e la valutazione dei risultati della sanità di iniziativa, collaborando, all'interno della rete delle cure primarie, alla sperimentazione di modelli innovativi come la casa della salute e le équipe multiprofessionali inserite nella comunità locale, in coerenza con le logiche del nuovo *Accordo Collettivo Nazionale* (ACN).

Nell'ambito delle attività programmate e nel lavoro di team, sulla base di linee guida condivise, l'*infermiere dedicato*, gestisce i sistemi di allerta e di richiamo, svolgendo le attività di follow-up e di controllo dei principali parametri di concerto con il medico curante del soggetto malato. Quest'ultimo va avviato all'*empowerment* (inteso come "processo educativo finalizzato ad aiutare il paziente a sviluppare le conoscenze, le capacità, le attitudini e il grado di consapevolezza necessari ad assumere responsabilità nelle decisioni che riguardano la sua salute") e al *self-management* (fiducia nella propria capacità di applicare queste conoscenze per il controllo quotidiano della patologia). Si prospetta così il tanto auspicato passaggio da una passiva "medicina di attesa" a una "sanità di iniziativa" (Fig. 2).

Questo studio valuta i punti di forza e di debolezza della sanità di iniziativa a oltre un anno dall'inizio, essendo attualmente in corso la raccolta dei dati relativi agli indicatori di valutazione previsti dalla normativa che regola l'applicazione del CCM in Toscana. I dati per il calcolo degli indicatori derivano solo in parte dai database dei MMG e in gran parte invece dai flussi sanitari correnti: questo lavoro si propone invece di derivare direttamente dai gestionali clinici dei MMG aderenti al progetto i dati relativi ad alcuni aspetti della persona affetta da diabete:

- comorbidità;
- qualità dell'assistenza al cronico (valutata sugli accertamenti eseguiti e registrati, sui risultati di alcuni esami diagnostici "guida" e sulla prescrizione di alcuni farmaci "guida").

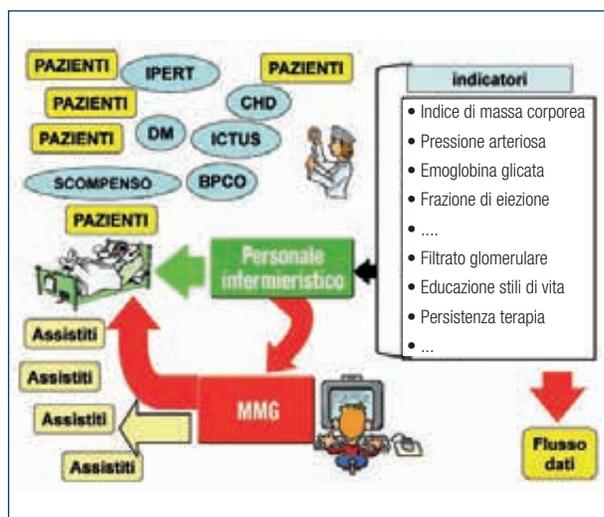


Figura 2.
Integrazione fra MMG e infermieri.

Materiale e metodi in relazione al setting della Medicina Generale

Per questo studio è stato scelto il territorio dell'Azienda Sanitaria Locale 3 di Pistoia, limitatamente alla Zona Distretto di Pistoia, scegliendo tre moduli (sui cinque in essere) e 33 MMG (su un totale di 37). Si possono così ottenere dati sufficientemente rilevanti dal punto di vista numerico in rapporto alla popolazione, ma anche omogenei visto che sono localizzati tutti nella zona centrale (Pistoia centro, Agliana, Montale).

Dei 33 MMG che fanno parte dei 3 moduli in attività nella Zona Distretto di Pistoia, 4 si sono ritirati prima dell'inizio dell'attività e 2 alla data del 30 giugno 2011 non avevano arruolato alcun paziente (Tab. I).

Mediante apposito software sono stati estratti dai database dei MMG alcuni dati:

- presenza di diagnosi di diabete e insufficienza cardiaca;
- presenza di diagnosi delle principali comorbidità: ipertensione arteriosa, BPCO, insufficienza renale cronica, arteriopatia arti inferiori;
- accertamenti correlati alla patologia di base: emoglobina glicata, glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi;
- terapie indice di buon controllo: statine e aspirina.

Si tratta di uno studio retrospettivo che prende in considerazione il periodo dal 1 gennaio 2010 al 30 giugno 2011 in modo da comprendere l'attività di tutti i MMG dei moduli fin dall'inizio della loro partecipazione al progetto.

Viene preso in esame il problema diabete legato ad altre patologie.

Risultati ottenuti

Una prima considerazione deve essere fatta sulla variabilità fra medico e medico dei dati di prevalenza sul diabete (da un minimo del 4,31% a un massimo dell'11,14%): è probabile che queste differenze siano dovute a una diversa accuratezza nella registrazione della diagnosi e che la partecipazione al progetto comporti gradualmente un miglioramento di questi dati, come sembrerebbe dimostrare il confronto fra due gruppi di medici con inizio della sanità di iniziativa a un anno di distanza.

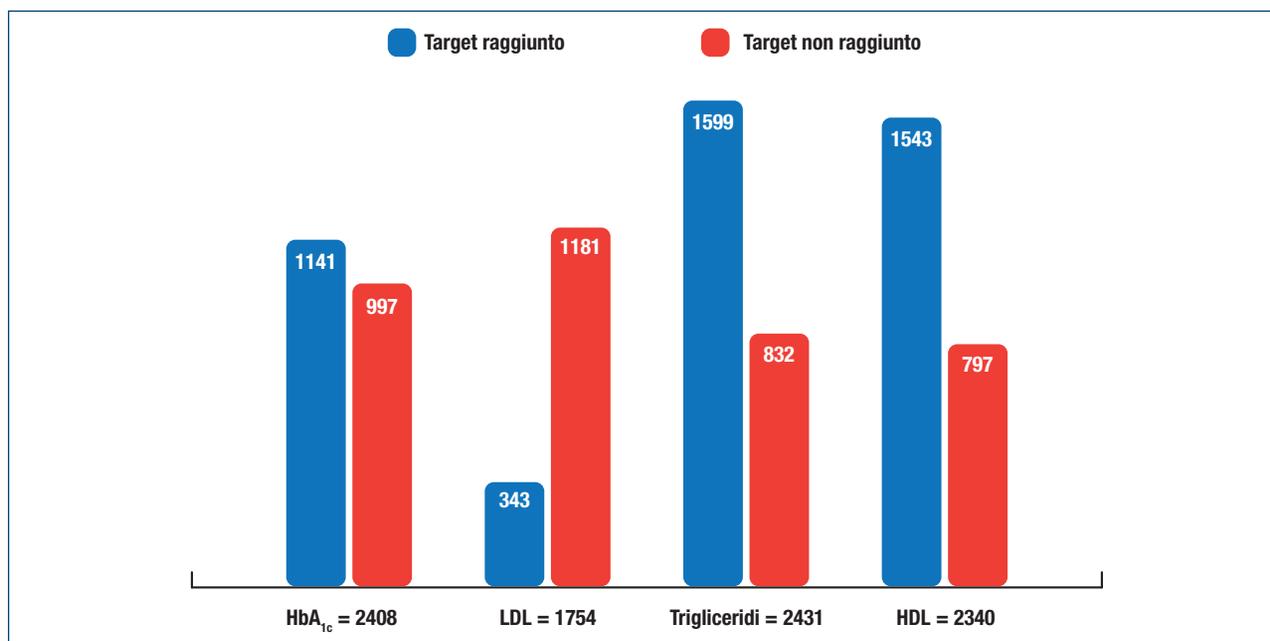
Per quanto concerne il miglioramento delle performance, si rilevano migliori risultati inerenti alla "cura della persona affetta da diabete tipo 2" laddove il rapporto con il personale infermieristico si è affinato e arricchito sia culturalmente sia operativamente. Buono il compenso della patologia diabetica, anche se migliora-

Tabella I. Popolazione in studio suddivisa nei moduli.

| MODULO | N. MMG | N. PAZIENTI | N. DIABETE | % DIABETE |
|--------|--------|-------------|------------|-----------|
| 1 | 10 | 13951 | 1036 | 7,43 |
| 2 | 10 | 12042 | 908 | 7,54 |
| 3 | 7 | 9957 | 780 | 7,83 |
| Totale | 27 | 35950 | 2724 | 7,58 |

Tabella II. Numero di registrazioni e risultati di alcuni esami diagnostici eseguiti dai pazienti diabetici.

| | HbA _{1c} | LDL | COLESTEROLO | HDL | TRIGLICERIDI |
|-----------------|-------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| N. accertamenti | 2408 | 1754 | 2449 | 2340 | 2431 |
| % | 88,40 | 64,40 | 89,90 | 85,90 | 89,24 |
| Media ± DS | 7 ± 1,2 | 119,4 ± 38,2 | 193,4 ± 41,5 | 47 ± 14,2 | 147,2 ± 91,2 |

**Figura 3.**

Risultati dei test diagnostici.

bile: i pazienti con emoglobina glicata inferiore a 7 sono la maggioranza, ma resta un 40% con valore superiore al 7%, considerando che molti di essi sono ultra 70enni. Da migliorare anche i valori lipidici (Tab. II, Fig. 3) e il trattamento con statine e aspirina: le più importanti linee guida raccomandano la somministrazione di questi farmaci a tutti i pazienti diabetici; nella popolazione esaminata la maggioranza risulta non trattata e, fra i trattati, un buon terzo riceve la prescrizione di meno di 4 confezioni nell'anno dello studio. D'altra parte il colesterolo LDL è superiore al livello raccomandato nella maggioranza dei pazienti.

Notevoli sono le comorbilità presenti nei pazienti diabetici (Fig. 4): questo dato propone ancora una volta l'irrazionalità, nell'ambito della Medicina Generale e delle Cure Primarie, di ragionare in termini di patologie piuttosto che di persone affetta da malattie e di rischio.

Dall'analisi fatta e dalle esperienze operative di questi mesi, il modello di assistenza al cronico proposto e attualmente portato avanti (anche se con difformità fra le varie Aziende sanitarie), sembra un primo passo di notevole importanza concettuale nell'assistenza al cronico ma, purtroppo, non destinato a incidere pesantemente sulla reale riduzione degli eventi cardiovascolari e sulla gestione delle problematiche a essi connesse, perché la visione per patologie lo rende parziale, con obiettivi assistenziali

e percorsi gestionali che non sono in grado di leggere al meglio il processo della cronicità e la complessità che lo contraddistingue. Se teniamo conto del ruolo delle Cure Primarie nell'assistenza alla cronicità, dell'ergonomia di lavoro del MMG e delle risorse professionali, organizzative e strutturali necessarie proponiamo, nell'ottica di una medicina d'iniziativa per l'assistenza alla cronicità "cardiovascolare", non tanto una suddivisione di pazienti in elenchi per patologie da monitorare secondo la malattia, ma una suddivisione funzionale dei pazienti a rischio cardiovascolare, determinandone il grading di rischio (Fig. 5) e quindi l'immediato profilo di monitoraggio e di intervento assistenziale (farmacologico, comportamentale, educativo), corredato da indicatori di performance effettiva del medico e del personale infermieristico. Nell'ottica degli interventi preventivi nell'ambito della Medicina Generale i pazienti ad alto rischio cardiovascolare rappresentano un gruppo relativamente omogeneo. Identificare i soggetti ad alto rischio è semplice e richiede solo di applicare la normale buona pratica clinica. Gestire i soggetti ad alto rischio come gruppo oltre che come singoli individui è un vantaggio in termini di risultati preventivi e di impegno necessario per raggiungerli. Sono disponibili strumenti informatici che rendono molto più semplice e meno faticoso verificare la propria pratica e intervenire per migliorarla. Focalizzare l'attenzione sui pazienti ad alto rischio car-

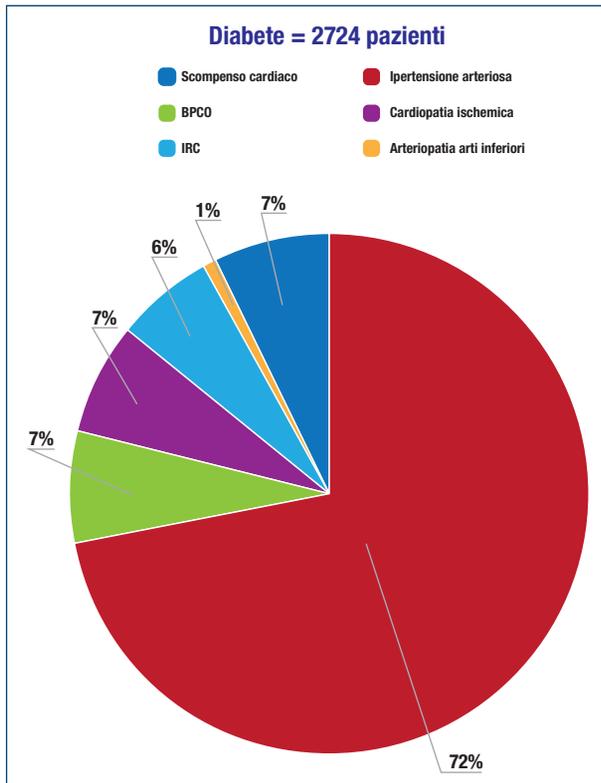


Figura 4. Prevalenza delle principali comorbidity nei pazienti diabetici esaminati.

diovascolare e ottimizzare i provvedimenti preventivi non farmacologici e, soprattutto, farmacologici, può far evitare migliaia di eventi cardiovascolari ogni anno nel nostro paese, e risparmiarli ad alcune decine di pazienti se consideriamo la popolazione assi-

stata da un singolo MMG nel corso della sua “vita professionale”. Organizzarsi per fornire alla popolazione ad alto rischio cardiovascolare un’assistenza migliore è quindi un dovere professionale, sociale e, soprattutto, etico.

Conclusioni

In conclusione i nostri dati se da un lato risultano incoraggianti per l’attività svolta, dall’altro dimostrano che il cammino è ancora lungo per arrivare a un buon controllo delle principali malattie croniche: il lavoro in team, con MMG e infermieri, si sta dimostrando vincente.

In via generale sarà probabilmente necessario rivedere il metodo di lavoro per non considerare il paziente come un insieme di malattie viste di volta in volta in contenitori separati. Nella nostra esperienza aziendale pur mettendo il paziente in registri/elenchi diversi (diabete, scompenso, BPCO, ecc.) per “una comodità registrativa”, il malato viene chiamato e rivisto “nella sua interezza” e non per singola patologia come del resto è maggiormente consono alla logica della Medicina Generale: occorre indirizzare quindi le cure mediche verso gli individui e le popolazioni, e non verso le malattie, in modo da garantire un’assistenza più efficace, più equa e anche economicamente conveniente.

Bibliografia di riferimento

Bastiaens H, Sunaert P, Wens J, et al. *Supporting diabetes self-management in primary care: Pilot-study of a group-based programme on diet and exercise.* Primary Care Diabetes 2009;3:103-7.

Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness.* JAMA 2002;288:1775-9.

Bosch M, van der Weijden T, Grol R, et al. *Structured chronic primary care and health-related quality of life in chronic heart failure.* BMC Health Services Research 2009;9:104.



Figura 5. Stratificazione della popolazione secondo il livello di rischio (Expanded CCM, Kaiser Permanente).

- Cohen D, McDaniel RR Jr, Crabtree BF, et al. *A practice change model for quality improvement in primary care practice*. J Health Manag 2004;49:155-68; discussion 169-70.
- Giunta Regionale Toscana. *Piano Sanitario Regionale 2008-2010*. www.consiglio.regione.toscana.it.
- Filippi A. *I pazienti ad alto rischio cardiovascolare: una priorità per la Medicina Generale*. Rivista SIMG 2011;(4):37-42.
- Filippi A, D'ambrosio G, Giustini SE, et al. *Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care*. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009;10:714-8.
- Gardetto NJ. *Self-management in heart failure: where have we been and where we should go?* J Multidiscip Healthc 2011;4:39-51.
- Giovannoni S. *Riflessioni sul modello di assistenza alla cronicità della Regione Toscana denominato Chronic Care Model*. Toscana Medica 2011;XXIX:6-8.
- Hroschikoski MC, Solberg LI, Sperl-Hillen JM, et al. *Challenges of change: a qualitative study of Chronic Care Model implementation*. Ann Fam Med 2006;4:317-26.
- Cause delle malattie croniche*. www.iss.it (ultimo accesso ottobre 2011).
- van Lieshout J, Steenkamer B, Knippenberg M, et al. *Improvement of primary care for patients with chronic heart failure: a study protocol for a cluster randomised trial comparing two strategies*. Implement Sci 2011;6:28.
- L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2009*. www.agenziafarmaco.it.
- Maciocco G. *Territorio e strategie per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche*. Lezione 3° anno, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Firenze 10 novembre 2011.
- Martin JC, Avant RF, Bowman MA, et al. *The future of family medicine: a collaborative project of the family medicine community*. Ann Fam Med 2004;2(Suppl 1):S3-32.
- Nolte E, Knai C, McKee M; European Observatory on Health System and Policies. *Managing chronic conditions. Experience in 8 countries. Observatory Studies Series No 15*. WHO 2008.
- Nutting PA, Dickinson WP, Dickinson LM, et al. *Use of Chronic Care Model elements is associated with higher-quality care for diabetes*. Ann Fam Med 2007;5:14-20.
- Schmittiel JA, Shortell SM, Rundall TG, et al. *Effect of primary health care orientation on chronic care management*. Ann Fam Med 2006;4:117-23.
- Si D, Baillie R, Connors C, et al. *Assessing health centre systems for guiding improvement in diabetes care*. BMC Health Serv Res 2005;5:56.
- Siminiere LM. *The role of technology and the Chronic Care Model*. J Diabetes Sci 2010;4:470-5.
- Solberg LI, Crain AL, Sperl-Hillen JM, et al. *Care quality and implementation of the Chronic Care Model: a quantitative study*. Ann Fam Med 2006;4:310-6.
- Suneart P, Bastiaens H, Feyenet L, al. *Implementation of a program for type 2 diabetes based on the Chronic Care Model in a hospital-centred care system: "the Belgian experience"*. BMC Health Services Research 2009;9:152.
- Wagner EH. *Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness?* Eff Clin Pract 1998;1:2-4.
- Wagner EH. *The role of patient care teams in chronic disease management*. BMJ 2000;320:569-72.
- Wagner E, Austin B, Von Korff M. *Organizing care for patients with chronic illness*. Milbank Q 1996;74:511-44.

Sezione di autovalutazione

1. Il Chronic Care Model (CCM) è:

- un modello organizzativo gestito dai medici di distretto
- un modello organizzativo ad alta media tecnologia
- un'interfaccia abituale tra ospedale e territorio
- un'organizzazione di lavoro multidisciplinare basata sulla sanità di iniziativa

2. Il CCM organizza la sanità d'iniziativa su più patologie, eccetto:

- diabete mellito tipo 2
- scompenso cardiaco
- BPCO
- polmonite di comunità

3. Nella medicina di iniziativa l'attività di supporto e integrazione è svolta da:

- specialista
- infermiere
- medico di distretto
- medico di continuità assistenziale

4. Nel CCM l'attività fondamentale per migliorare gli esiti è:

- audit
- inserimento dati
- riunioni interdisciplinari
- tutte le precedenti

Personalizzare il target di emoglobina glicata: la giusta glicata per ciascun paziente

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale,
Collaboratore Area Metabolica SIMG

PAROLE CHIAVE

Emoglobina glicata • Diabete mellito tipo 2 • Medicina Personalizzata • Medicina Generale

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Riassunto

Le linee guida internazionali raccomandano, nel paziente diabetico, il raggiungimento e mantenimento nel tempo di un target di emoglobina glicata (A1c) < 7%, tuttavia, si sottolinea sempre con maggior enfasi l'importanza di un "management" individualizzato. Molti sono i dati che evidenziano come l'iperglicemia cronica correli con la comparsa delle complicanze micro-macroangiopatiche, per questo, sin dal 2005, malgrado fosse priva di trial clinici che la validassero, si raccomandava come target una A1c < 6,5%. Questi studi di intervento, che comparavano soggetti con diabete tipo 2 in cui erano raggiunti obiettivi di A1c più o meno rigorosi furono disponibili dal 2008, grazie a tre trial clinici che, alla luce delle analisi e conclusioni attuali, hanno portato alla convinzione di non generalizzare gli obiettivi glicemici, ma bensì di calibrarli in funzione del "fenotipo" del paziente diabetico.

Si ritiene ragionevole, allora, seppur arbitrario, individuare tre fenotipi di diabetici tipo 2 con obiettivi di trattamento anti-iperglicemico distinti: il neo-diagnosticato, privo di complicanze in cui l'obiettivo di A1c è < 6,5%; il diabetico con malattia di durata medio-lunga, 60-70 anni, senza complicanze cardiovascolari in cui il target è tra 6,5 e 7,5%; il diabetico > 70 anni, con precedenti cardiovascolari con obiettivo di A1c fra 7,5 e 8,5%. Differenziare il target di A1c a seconda del fenotipo del soggetto con diabete tipo 2 rappresenta un concetto nuovo per la diabetologia e richiederà atti formativi e divulgativi per vederlo realizzato nella pratica clinica, ma rappresenta l'attualità scientifica da conseguire.

Introduzione

Da più di dieci anni ormai, le linee guida internazionali divulgate dalle società scientifiche diabetologiche/endocrinologiche, compresa la pubblicazione delle Società Diabetologiche Italiane (Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia) *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*¹, raccomandano, nel paziente diabetico, il raggiungimento e mantenimento nel tempo di un target di A1c inferiore al 7%². Tuttavia, con sempre maggior enfasi, sottolineano l'importanza di un "management" individualizzato.

Questa impostazione è stata confermata nella *Position Statement* dell'*American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations* del gennaio 2012³ dove si esorta, certo, all'ottenimento di A1c < 7,0%, ma si rileva come lo stesso target dovrebbe essere personalizzato considerando molteplici variabili, quali: la durata del diabete, l'età del paziente e la sua speranza di vita, le condizioni di comorbidità associate, l'eventuale presenza di complicanze microangiopatiche o l'anamnesi positiva per eventi cardio-cerebrovascolari.

Estremizzando il concetto potremmo porre la seguente domanda, di rilevanza pratica estrema per tutti gli operatori sanitari che hanno un ruolo nella "gestione" del paziente diabetico e per il medico di medicina generale (MMG), in particolare: target di A1c nel paziente diabetico. Uno per tutti o uno per ciascuno?

Quali informazioni, applicabili nella pratica clinica, otteniamo dai recenti trial?

È ben noto che la condizione di iperglicemia cronica correla, in modo statisticamente significativo, con la comparsa delle complicanze sia micro- che macroangiopatiche ⁴⁻⁶. Per valori di A1c compresi tra il 6 e l'11%, il rischio di eventi cardiovascolari aumenta in modo lineare. Interessante rimarcare come questo andamento sia presente anche per valori di A1c giudicati nella norma o, comunque, espressione di buon controllo glicemico, cioè tra il 5 e il 7% ⁷.

Questa mole di dati epidemiologici hanno generalizzato la convinzione di molti ricercatori e clinici che, anche per la glicemia, potesse essere valido il concetto "the lower, the better" emerso da studi epidemiologici e di intervento sull'ipercolesterolemia ⁸ tanto che, nel 2005, l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha caldeggiato l'ottenimento di un target di A1c più ambizioso: < 6,5% ⁹. Questa raccomandazione, però, è stata divulgata priva di validazione, in quanto in assenza di risultati di trial clinici. Dati ottenuti da studi di intervento che comparavano soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) in cui erano perseguiti obiettivi di A1c più o meno rigorosi sono disponibili solo nel 2008-2009 ⁸ con la pubblicazione di tre trial clinici: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) ¹⁰; *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) ¹¹ e *Veteran Administration Diabetes Trial* (VADT) ¹². I risultati di questi studi hanno sollevato quesiti e dibattiti nel mondo scientifico, fino a mettere in discussione gli effettivi vantaggi di un aggressivo controllo glicemico nel DMT2. Alla luce delle conclusioni attuali, invece, tali trial clinici hanno portato alla convinzione di non generalizzare gli obiettivi glicemici, ma bensì di calibrarli in funzione del "fenotipo" del DMT2 stesso.

Sintesi dei risultati dei trial

Va premesso che lo scopo di questi studi era quello di dimostrare se il raggiungimento di target di A1c rigorosi si correlasse, in modo statisticamente significativo, con la riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari nei DMT2.

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti reclutati nei trial.

| | ACCORD | ADVANCE | VADT |
|----------------------------|-------------------------|------------|------------|
| Numero | 10.251 | 11.140 | 1.791 |
| Età | 62 | 62 | 60 |
| Uomini/donne (%) | 61/39 | 58/42 | 97/3 |
| Durata dello studio (anni) | 3,5 | 5,0 | 7,5 |
| BMI (kg/m ²) | 32,5 ± 5,5 | 28,0 ± 5,0 | 31,3 ± 3,5 |
| Durata del diabete | 10 anni | 8 anni | 11,5 anni |
| Malattie cardiovascolari | 35% | 31% | 45% |
| Malattie microvascolari | Nessun dato disponibile | 10% | 30% |

La Tabella I mostra che le caratteristiche dei DMT2 reclutati nei tre trial sono sostanzialmente sovrapponibili con l'unica eccezione rappresentata dal *body mass index* (BMI), inferiore nello studio ADVANCE ⁹ nel quale furono coinvolti più DMT2 asiatici che, per caratteristiche fenotipiche, presentano un BMI inferiore se comparato sia agli europei che, particolarmente, alla popolazione statunitense.

Lo studio ACCORD ¹¹, condotto in poco più di 10000 DMT2, durata di circa 10 anni, prevedeva una randomizzazione a un obiettivo di A1c < 6,0% o a uno standard (7-8%). Il target, nel braccio di trattamento intensivo, è stato raggiunto molto rapidamente (A1c -1,5% in 4 mesi), portando la media dell'A1c da poco oltre l'8 a 6,4% (Fig. 1) utilizzando qualunque terapia. In entrambi i bracci nello studio, differenza di 1,2% di A1c tra quello intensivo e standard, l'A1c veniva mantenuta nel tempo.

Anche lo studio VADT ¹² (Fig. 2), durato circa 6 anni, con una casistica ridotta, prevedeva una randomizzazione a un obiettivo intensivo (A1c 6,5%), con calo di A1c > 1,5% e braccio standard (A1c fra 8 e 9%). Nel gruppo di trattamento intensivo, il calo dell'A1c è stato rapido, ma meno rispetto al precedente studio. Il nadir è stato raggiunto dopo 1 anno e poi mantenuto al 7,0%, con una differenza, in termini assoluti, di circa 1,5%, rispetto al braccio standard. Nello studio ADVANCE ¹⁰ (Fig. 3), durato circa 5 anni, condotto in circa 11000 con DMT2 di lunga durata (in media 8 anni), i pazienti venivano randomizzati in braccio intensivo, con obiettivo di

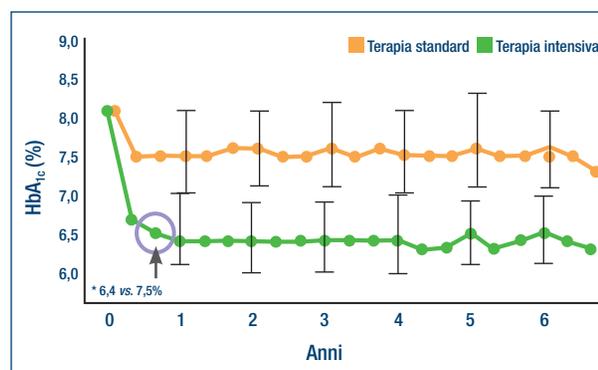


Figura 1. Livelli mediani di HbA_{1c} a ogni visita (ACCORD).

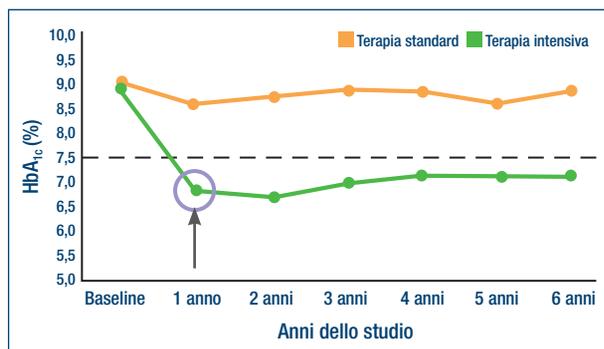


Figura 2.
HbA_{1c} media (VADT).

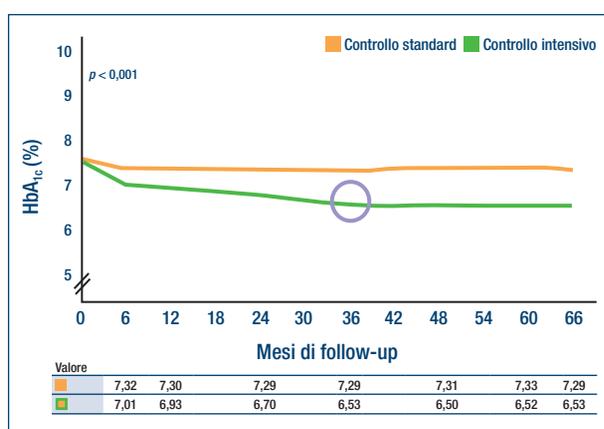


Figura 3.
HbA_{1c} in accordo con la strategia di controllo del glucosio (ADVANCE).

A1c < 6,5% e braccio standard, secondo le linee guida locali. Alla fine dello studio, la media dell'A1c era di 6,5% nel braccio intensivo e 7,3% in quello standard. Ma la differenza più eclatante, rispetto i due trial citati, era che il nadir dell'A1c nel gruppo intensivo venne raggiunto in modo molto più lento (circa 3 anni). Quindi gli studi, sovrapponibili per caratteristiche della popolazione, differivano principalmente per la "velocità" di raggiungimento del target nel braccio intensivo, immediato, rapido, aggressivo nell'ACCORD e VADT, molto più lento nell'ADVANCE.

La domanda ovvia da porci è: cosa è accaduto, nei tre trial, in termini di eventi cardio-cerebrovascolari?

La Tabella II mostra in dati specifici. Mentre in tutti i tre studi il gruppo composto di endpoint primari (infarto del miocardio e

stroke non-fatali in particolare) si riducevano nei DMT2 in trattamento intensivo di circa il 10%, pur non raggiungendo la significatività statistica, nello studio ACCORD, in modo significativo, e nel VADT, come trend, si ebbe un aumento sia della mortalità globale che per quella cardiovascolare. Nello studio ACCORD, peraltro, l'aumento della mortalità globale (HR = 1,22; IC 95% 1,01-1,46) e della mortalità cardiovascolare (HR = 1,35; IC 95% 1,04-1,76) ha determinato l'interruzione del braccio intensivo dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data fissata.

L'andamento degli eventi cardiovascolari nello studio ADVANCE è stato differente, infatti, oltre all'attesa significativa riduzione degli eventi microangiopatici, in specie complicanze renali, si osservò, un trend di riduzione della comparsa di complicanze macroangiopatiche, seppur non statisticamente significative (Tab. II).

I risultati dei tre trial, qui sommariamente descritti, hanno generato sorpresa e dibattiti fino a porre perplessità circa i vantaggi di un buon controllo glicemico nel DMT2.

La mancanza di beneficio della correzione dell'iperglicemia è perentoriamente negata da più studi, primo fra tutti il post-trial monitoring nei 10 anni successivi del famoso studio UKPDS¹³ fino alla recente meta-analisi dei cinque più rilevanti trial clinici randomizzati e controllati atti a valutare l'effetto di un controllo glicemico intensivo sugli endpoint cardiovascolari⁵.

Invece, l'analisi dei risultati ottenuti dai trial citati dà credito a nuove modalità di "management" che dobbiamo, come MMG, fare nostre per applicarle nella quotidianità della pratica clinica.

Obiettivi glicemici personalizzati

Le conclusioni alle quali il mondo scientifico è giunto nell'analisi dei risultati dei trial citati è quello di non generalizzare affatto gli obiettivi glicemici e di A1c, quindi, ma di calibrarli in funzione del fenotipo clinico del DMT2 in esame.

Una spiegazione delle discrepanze fra quanto ottenuto nei tre trial citati rispetto alle conclusioni del post-trial monitoring nei 10 anni successivi dell'UKPDS¹³ viene interpretato dal fatto che quest'ultimo è stato condotto in DMT2 neo-diagnosticati e senza malattia cardiovascolare, mentre in ADVANCE, ACCORD e VADT i DMT2 avevano la malattia da anni (media circa 10 anni) con, spesso, pregressi eventi cardiovascolari⁸. Viene, allora, avanzata l'ipotesi che nei DMT2 di nuova diagnosi, non particolarmente scompensati e privi di patologie macroangiopatiche, un management aggressivo ottiene benefici cardiovascolari e quindi è da intraprendere⁸. Invece, nei DMT2 con lunga durata della malattia, i benefici del trattamento sono manifesti sulle complicanze microangiopatiche, mentre per le complicanze macroangiopatiche,

Tabella II. Effetto di un'intensiva riduzione glicemica sull'endpoint primario cardiovascolare, mortalità totale e mortalità cardiovascolare nello studio ACCORD, ADVANCE e VADT.

| | ACCORD | ADVANCE | VADT |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Endpoint primario cardiovascolare | ↓ 10% (p = 0,16) | ↓ 6% (p = 0,37) | ↓ 13% (p = 0,12) |
| Mortalità totale | ↑ 22% (p = 0,04) | ↓ 7% (p = NS) | ↑ 6,5% (p = NS) |
| Mortalità cardiovascolare | ↑ 39% (p = 0,02) | ↓ 12% (p = NS) | ↑ 25% (p = NS) |

i benefici della terapia intensiva sono limitati a chi non ha avuto precedenti eventi cardiovascolari, modestamente scompensati⁸. Alla luce delle considerazioni esposte si ritiene ragionevole, seppur arbitrario⁸, è importante rimarcare quest'aspetto, individuare tre fenotipi di DMT2 con obiettivi di trattamento anti-iperglicemico (glicemia e A1c), differenti:

- DMT2 neo-diagnosticato, usando una metafora, possiamo definirlo "la recluta"⁸, di età media (40-60 anni), con anamnesi patologica negativa per eventi cardio-cerebrovascolari. In questo paziente l'obiettivo da raggiungere deve essere particolarmente ambizioso (A1c < 6,5%) e la terapia deve essere tempestivamente aggiornata al fine di portare il valore a target, quando questo si discosta. La terapia deve basarsi sull'uso della metformina con aggiunta di altri farmaci, quando necessari^{8 14};
- DMT2 con malattia di durata medio-lunga, "il veterano"⁸, di età più avanzata (60-70 anni), senza complicanze cardiovascolari e con discreto pregresso controllo glicemico. In questo caso, si dovrebbe raggiungere un'A1c compresa tra 6,5 e 7,5%. La correzione dell'iperglicemia, quando necessaria, dovrebbe essere lenta al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico;
- DMT2 con malattia di durata medio-lunga, di età anziana-senile (> 70 anni), con precedenti cardiovascolari e una storia di compenso glicemico scadente, "il reduce con ferite"⁸. Questo è un DMT2 "fragile", spesso con aspettativa di vita piuttosto breve, probabilmente adattatosi a valori glicemici cronicamente elevati, dove la variazione dell'omeostasi glicemica va realizzata con lentezza per evitare le ipoglicemie che potrebbero avere conseguenze drammatiche fino anche fatali. In questa tipologia di DMT2 l'obiettivo di A1c dovrebbe collocarsi fra 7,5 e 8,5%.

Conclusioni

Alla luce dell'analisi dei dati ottenuti dai recenti trial clinici circa il management del DMT2, lo scenario, relativo ai target di A1c da raggiungere, fino a poco tempo fa raccomandato essere, per tutti i DMT2, < 7%, è sensibilmente cambiato⁸ prevedendo ora la personalizzazione dell'obiettivo in funzione dello specifico fenotipo clinico del soggetto che tenga in rilevante considerazione variabili quale l'età del paziente, la durata della malattia diabetica, l'andamento del compenso glicemico pregresso, la presenza o meno delle complicanze sia micro- che macroangiopatiche,

l'aspettativa di vita. Questa impostazione di pensiero e di conseguente comportamento, seppur arbitrario, è un concetto sempre più diffuso con l'intento ambizioso di operare nell'ambito della medicina personalizzata⁸, in cui ogni soggetto deve ricevere una cura su misura alle sue reali necessità e, modulata sulla documentata e provata possibilità che la terapia possa sortire benefici significativi in termini di durata e qualità di vita del paziente e possa, inoltre, garantire la minimizzazione degli effetti collaterali. Differenziare a seconda del fenotipo del DMT2 rappresenta un concetto nuovo per la diabetologia che richiederà atti formativi per vederlo realizzato nella pratica clinica.

Un secondo concetto, sempre derivato dalla valutazione dei recenti trial di intervento, in verità meno innovativo, ma ancora non compiutamente attuato in tutti i setting di gestione del DMT2, è che il controllo della glicemia e il raggiungimento dell'adeguato target di A1c mediante un trattamento aggressivo deve essere perseguito con fermezza al momento della diagnosi di DMT2 per realizzare una provata azione preventiva e ridurre la comparsa di complicanze sia micro- che macroangiopatiche in futuro^{1 3 8 14}. Sono certo che questa, seppur sommaria, rivisitazione della letteratura possa offrire "certezze comportamentali" che è quanto, in particolare, noi MMG abbiamo bisogno nella nostra pratica quotidiana.

Quindi per concludere, la risposta alla nostra domanda precedentemente formulata: target terapeutici nel DMT2: uno per tutti o uno per ciascuno? Possiamo rispondere, target terapeutici, particolarmente per l'A1c, ma anche per i valori di pressione arteriosa e per i livelli di LDL-colesterolo nel DMT2: tutti per uno, dove uno è il paziente.

Bibliografia

- Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl 2010.
- Teoh H, Home P, Leiter LA. *Should A1c targets be individualized for all people with diabetes? Arguments for and against*. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S191-6.
- American Diabetes Association – Position Statement. *Standard of medical care for patients with diabetes – 2012*. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- 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 DMT2 (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.

Tabella III. Personalizzazione degli obiettivi glicemici.

Paziente neo-diagnosticato: di età media (40-60 anni), senza precedenti cardiovascolari. Obiettivo di A1c ambizioso: < 6,5%. La terapia deve essere aggiornata tempestivamente ogni volta che il valore si discosta dall'obiettivo

Paziente con diabete di durata medio-lunga: di età più avanzata (60-70 anni), senza complicanze cardiovascolari e con pregresso controllo glicemico discreto. Obiettivo di A1c: fra 6,5 e 7,5%. La correzione dell'iperglicemia dovrebbe essere lenta per minimizzare il rischio di ipoglicemia

Paziente con diabete di durata medio-lunga: di età anziana-senile (> 70 anni), con precedenti cardiovascolari e con una storia di compenso glicemico scadente. Obiettivo di A1c: fra 7,5 e 8,5%. La variazione dell'omeostasi glicemica va fatta con lentezza per evitare ipoglicemie che potrebbero avere conseguenze gravi e fatali

- 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;359:1577-89.
- ⁶ Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet 2009;373:1765-72.
- ⁷ Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk*. Ann Intern Med 2004;141:413-20.
- ⁸ Bonora E, Pichiri I. *Terapia del diabete tipo 2: obiettivi glicemici in relazione al tipo di paziente*. L'Endocrinologo 2010;11:254-9.
- ⁹ IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation 2005.
- ¹⁰ The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- ¹¹ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- ¹² 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.
- ¹³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *Neil HAW 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- ¹⁴ Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, et al.; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med 2012;156:218-31.

Sezione di autovalutazione

1. Come giudichi la seguente affermazione “La conclusione a cui il mondo scientifico è giunto, alla luce delle analisi e giudizio dei risultati dei trial clinici atti a dimostrare se l’ottenimento di target di emoglobina glicata rigorosi si correlasse, in modo statisticamente significativo, con la riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari, è quella di non generalizzare affatto gli obiettivi glicemici e di emoglobina glicata, ma di calibrarli in funzione del fenotipo clinico del diabetico tipo 2 in esame”:

- a. vera
- b. falsa

2. Quale delle seguenti affermazioni è appropriata, nel paziente diabetico tipo 2 neo-diagnosticato, 40-60 anni, con anamnesi negativa per eventi cardiocerebrovascolari:

- a. in questo paziente con diabete mellito tipo 2 l’obiettivo da raggiungere non deve essere particolarmente ambizioso e abbiamo tempo per aggiornare la terapia intrapresa per il raggiungimento del target
- b. in questo paziente con diabete mellito tipo 2 l’obiettivo da raggiungere non deve essere particolarmente ambizioso, ma è bene aggiornare con tempestività la terapia
- c. in questo paziente con diabete mellito tipo 2 l’obiettivo da raggiungere deve essere particolarmente ambizioso (emoglobina glicata < 6,5%) e la terapia deve essere tempestivamente aggiornata al fine di portare il valore a target, quando questo si discosta
- d. in questo paziente con diabete mellito tipo 2 l’obiettivo da raggiungere deve essere particolarmente ambizioso (emoglobina glicata < 7,0%) e la terapia deve essere tempestivamente aggiornata al fine di portare il valore a target, quando questo si discosta

3. Quale delle seguenti affermazioni è appropriata, nel paziente diabetico tipo 2 con malattia di durata medio-lunga, di età tra i 60-70 anni, senza complicanze cardiovascolari e con discreto progresso controllo glicemico:

- a. in questo caso, si dovrebbe raggiungere un’emoglobina glicata < 7,0% e la correzione dell’iperglicemia, quando necessaria, dovrebbe essere aggressiva e rapida
- b. in questo caso, si dovrebbe raggiungere un valore di glicata compresa tra 6,5 e 7,5% e la correzione dell’iperglicemia, quando necessaria, dovrebbe essere lenta al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico
- c. in questo caso, si dovrebbe, data l’età del paziente e la medio-lunga durata della malattia, essere assai poco aggressivi circa il target di glicata da raggiungere (< 8,0%)
- d. in questo caso, in considerazione dell’età medio-alta, l’azione più corretta è raggiungere un valore di glicata < 7,5% e rapidità nella correzione dell’iperglicemia, quando necessario

4. Quale delle seguenti affermazioni è appropriata nel paziente diabetico tipo 2 con malattia di medio-lunga durata, di età anziana-senile (> 70 anni), con precedenti cardiovascolari e storia di scompenso scadente:

- a. in questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 6,5 e 7,0%, al fine di indurre ulteriori recidive di eventi cardio-cerebrovascolari
- b. in questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,0 e 7,5%
- c. in questa tipologia di diabetico tipo 2, l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,5 e 8,5% e la variazione dell'omeostasi glicemica va realizzata con lentezza
- d. in questa tipologia di diabetico tipo 2 l'obiettivo di glicata dovrebbe collocarsi tra 7,5 e 8,5% usando sempre un trattamento insulinico

5. La procedura di screening della depressione ha un particolare beneficio in una selezionata popolazione di soggetti con diabete mellito tipo 2, perché a più alto rischio di depressione. Qual è il gruppo corretto:

- a. soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età < 65 anni e i pazienti con complicanze
- b. soggetti di sesso maschile, coniugati, quelli con età > 65 anni
- c. soggetti di sesso femminile, i single, quelli con età > 65 anni e i pazienti con complicanze
- d. soggetti di sesso femminile, quelli di età < 65 anni e i pazienti con complicanze

Applicazione dell'algoritmo per la personalizzazione della terapia

Marco Gallo

SC Endocrinologia Oncologica DU
AOU San Giovanni Battista -
Molinette di Torino

Premessa

Con il concetto di terapia personalizzata s'intende l'approccio decisionale clinico che di volta in volta viene utilizzato attraverso un'accurata caratterizzazione del paziente, applicando quindi le conoscenze e le evidenze scientifiche alla realtà di ciascun individuo. Il fine ultimo è l'individuazione degli obiettivi di compenso e delle scelte terapeutiche più adatte, riducendo gli eventi avversi e ottimizzando l'aderenza terapeutica del singolo. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha ritenuto opportuno offrire una propria risposta a questo nuovo bisogno della diabetologia, sviluppando un algoritmo terapeutico basato sulla tipizzazione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (non in gravidanza) in sottocategorie di comune riscontro nella pratica clinica¹. Tale algoritmo è agevolmente consultabile on-line al sito <http://www.aemmedi.it/algoritmi/>.

Una delle strategie individuate, nella costruzione di questo algoritmo, è consistita nell'attribuire all'automonitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per le scelte terapeutiche da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base al pattern glicemico giornaliero, utilizzato come elemento determinante nell'adottare l'opzione d'intervento più appropriata.

Congruentemente con il progetto SUBITO!, l'interpretazione dei dati dell'automonitoraggio glicemico consente (rispetto alla sola valutazione dell'emoglobina glicata [HbA_{1c}]) una maggiore aggressività gestionale con modificazioni precoci della terapia, con la finalità ultima di ridurre l'inerzia terapeutica.

Proviamo quindi a immaginare l'applicazione dell'algoritmo AMD su un paziente vero, o quanto meno "verosimile".

Caso clinico: 1° step

Donna di 67 anni, con due figli; svolge vita sedentaria e ha un'alimentazione ipercalorica, ricca in carboidrati e lipidi. È alta 169 cm e pesa 82 kg, con un indice di massa corporea (BMI) di 28,7; la circonferenza della vita è di 93 cm.

Ha familiarità per ipertensione arteriosa, diabete tipo 2 e neoplasie mammarie (madre e sorella affette). Fuma 10 sigarette al giorno dall'età di 30 anni.

È affetta da ipertensione da 15 anni (in trattamento con un ACE-inibitore e un diuretico) e da osteoporosi post-menopausale (alendronato settimanale, calcio e 25OH-vitamina D). Nel 2006, per il riscontro confermato di iperglicemia basale (~115 mg/dl), aveva effettuato un OGTT, risultato negativo per diabete (glicemia a 2-h: 138 mg/dl); le era stato consigliato di porre maggiore attenzione al proprio stile di vita, ma dopo un breve periodo era ritornata alle abitudini precedenti.

Giunge a visita dopo aver effettuato, a seguito dell'insorgenza di astenia ingravescente, calo ponderale di 2 kg, polidipsia e poliuria, esami ematochimici che hanno documentato valori elevati e confermati di glicemia (315-285 mg/dl a digiuno), con HbA_{1c} 8,9%. Il profilo lipidico rivela una dislipidemia mista (colesterolo tot. 245 mg/dl; HDL 55 mg/dl; LDL 138 mg/dl; trigliceridi 260 mg/dl). La funzionalità epatica e quella renale sono normali, in assenza di microalbuminuria.

Nei giorni precedenti l'esecuzione degli esami, la paziente aveva cercato di contrastare la sete assumendo succhi di frutta e bevande zuccherate.

CORRISPONDENZA

MARCO GALLO
mgallo4@molinette.piemonte.it

Domanda

Quale obiettivo di compenso glicemico dobbiamo prefiggerci, in questo caso?

Risposta

Ai fini della definizione del rischio individuale di sviluppare complicanze croniche e, quindi, della strategia terapeutica più opportuna, nell'algoritmo AMD vengono valutati l'età del paziente (anagrafica e/o biologica) e la presenza di complicanze macrovascolari note (Fig. 1). Sulla base di tali caratteristiche sono identificati target differenti di HbA_{1c}. Nel caso specifico, trattandosi di una paziente adulta (età: 45-70 anni) con diabete di nuova diagnosi (anche se verosimilmente non di recente insorgenza), senza complicanze di malattia, è raccomandabile un obiettivo ambizioso, con un target di HbA_{1c} di 6,5%.

Domanda

Qual è la prima opzione terapeutica, e dopo quanto tempo sarà opportuno rivalutarla?

Risposta

In linea con quanto raccomandato dagli Standard di Cura AMD-SID², AMD sostiene l'intervento sullo stile di vita come primo e unico approccio, nel *paziente normopeso o sovrappeso con iperglicemia lieve/moderata* (Algoritmo B; Fig. 2). Innanzitutto, per l'importanza in questa fase dell'educazione e della spinta motivazionale a modificare lo stile esistenziale, si tratta di un periodo particolarmente critico in cui si può dimostrare al paziente che ruolo cruciale abbia la correzione della dieta e lo svolgimento di attività fisica. Inoltre, le abitudini precedenti possono essere state così scorrette e "assurde" che è possibile un franco miglioramento anche senza farmaci. Al contempo, viene sostenuta la necessità di un controllo ravvicinato.

La paziente, ricevuta diagnosi di diabete, riceve indicazione a seguire una dieta ipoglicidica/ipolipidica da 1600 kcal/die, cessare il fumo e svolgere attività fisica 3-5 volte la settimana, per almeno 20-30'/die. Le vengono inoltre fornite istruzioni per l'automonitoraggio domiciliare della glicemia con glucometro. In par-

ticolare, viene concordato di effettuare, la settimana prima della visita successiva (dopo 1 mese), dei controlli seguendo uno schema "sfalsato".

Vengono considerati come target valori compresi tra 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale, e < 180 mg/dl per quella post-prandiale.

Caso clinico: 2° step

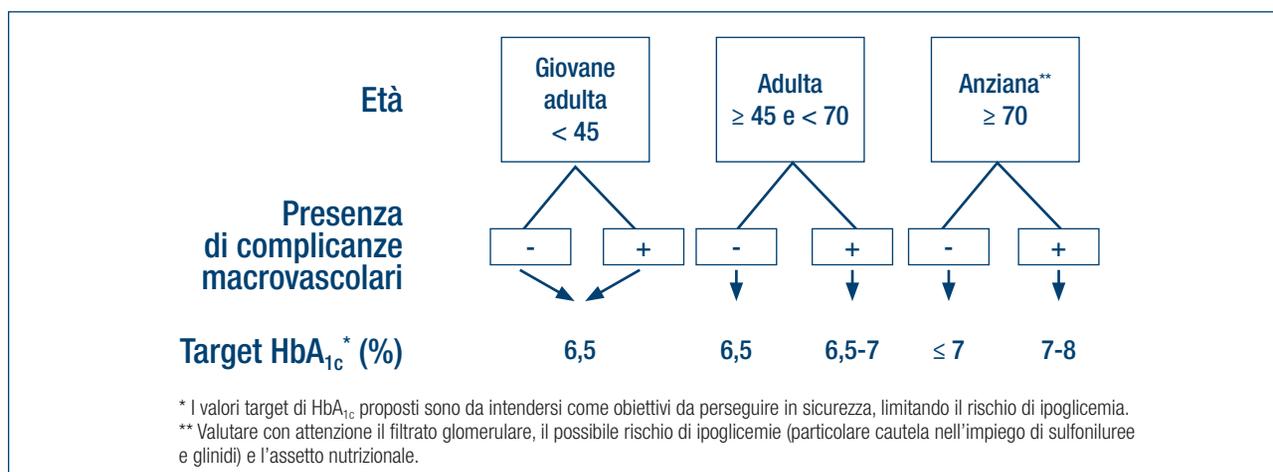
La paziente giunge alla visita di controllo avendo seguito parzialmente le raccomandazioni ricevute. È un po' più attiva, segue la dieta in maniera approssimativa e ha ridotto il numero di sigarette al giorno. Malgrado la compliance limitata, i valori della glicemia all'automonitoraggio risultano migliorati, seppur non rientrando negli obiettivi di compenso prefissati (Tab. I). Il peso è stabile. Analizzando le misurazioni effettuate con l'autocontrollo, l'iperglicemia della paziente viene fenotipizzata come "a digiuno e post-prandiale" (> 60% di tutte le glicemie fuori target).

Domanda

Al fallimento della sola modificazione dello stile di vita, quale farmaco utilizzare in prima battuta?

Risposta

L'algoritmo prevede d'iniziare una terapia farmacologica orale quando gli interventi sullo stile di vita non siano più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati; tali interventi andranno comunque sempre conservati e rinforzati. Analogamente alla maggior parte degli algoritmi esistenti, il farmaco di prima scelta è la metformina, in virtù di numerose sue caratteristiche: l'efficacia sul compenso glicemico, il profilo di tollerabilità, l'elevata "safety" (con un rischio virtualmente assente di ipoglicemie), il basso costo e gli effetti favorevoli su vari fattori di rischio (compenso pressorio e lipidico, peso, fibrinolisi e aggregazione piastrinica; oltre ovviamente all'effetto insulinosensibilizzante, elemento centrale del quadro della paziente). A queste, si associa un profilo cardiovascolare quantomeno favorevole. Negli ultimi anni, infine, sono emerse segnalazioni di un

**Figura 1.**

Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2.

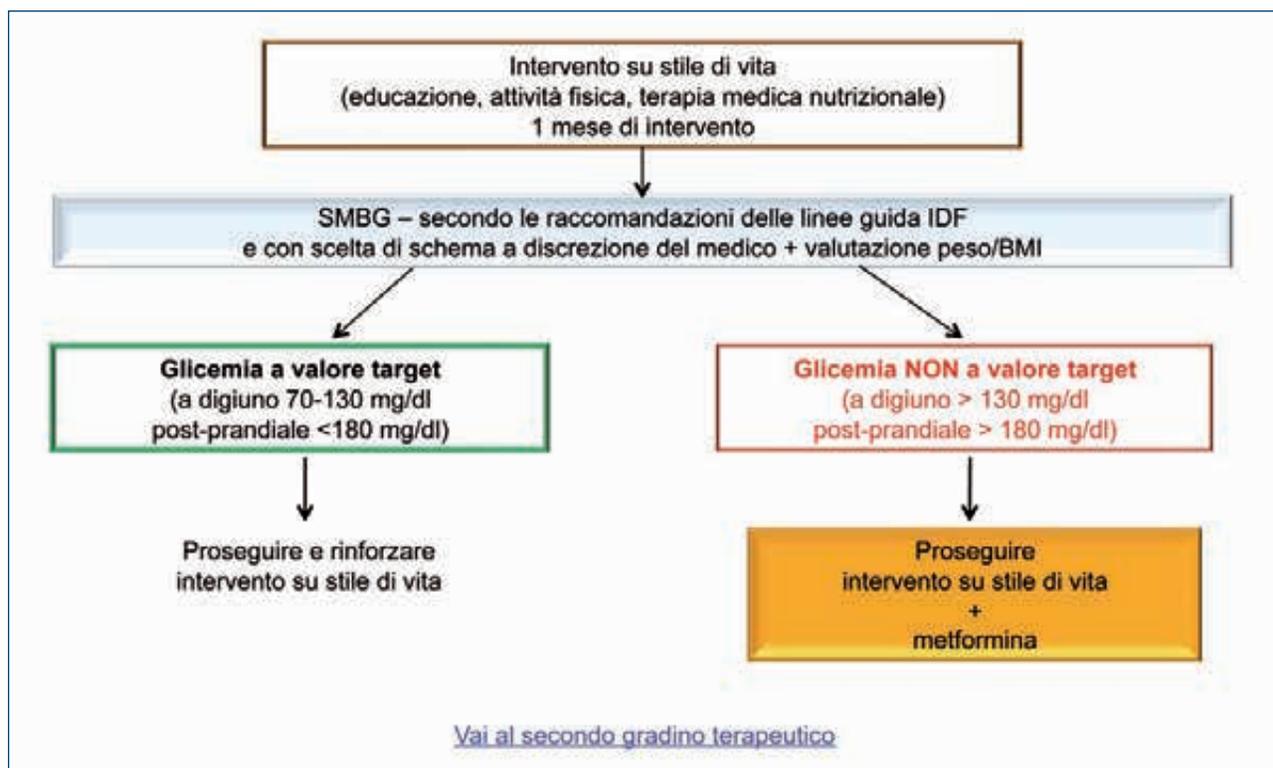


Figura 2.

Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Primo gradino terapeutico.

potenziale ruolo antitumorale, soprattutto nei confronti del carcinoma mammario in post-menopausa: una caratteristica che contribuisce ulteriormente a rendere il farmaco l'opzione preferibile, tanto più considerando l'anamnesi familiare della donna.

Alla paziente viene prescritta metformina ai pasti a basse dosi (500 mg x 2/die), raccomandando un progressivo incremento posologico fino a 2000 mg/die. Viene fissato un appuntamento di controllo a 3 mesi, chiedendo la ripetizione degli autocontrolli della glicemia la settimana prima della visita (secondo lo schema precedente) e programmando nuovi controlli ematochimici.

Caso clinico: 3° step

All'appuntamento di controllo, il peso della paziente risulta diminuito di 2 kg. Il valore attuale di HbA_{1c} è 7,8%, con un miglioramento del profilo lipidico (colesterolo LDL 122 mg/dl; trigliceridi 205 mg/dl). Il diario glicemico, compilato correttamente secondo le indicazioni ricevute, conferma la presenza di oltre il 60% di valori glicemici post-prandiali > 180 mg/dl, mentre le rilevazioni basali/pre-prandiali sono quasi tutte in range. La paziente ha ulteriormente incrementato la propria attività fisica, ma fuma ancora.

Tabella I. Risultati dell'autocontrollo glicemico dopo 1 mese di sola modificazione dello stile di vita.

| | PRE-COLAZIONE | POST-COLAZIONE | PRE-PRANZO | POST-PRANZO | PRE-CENA | POST-CENA |
|-----------|---------------|----------------|------------|-------------|----------|-----------|
| Lunedì | 141 | 226 | | | | |
| Martedì | | | 199 | 260 | | |
| Mercoledì | | | | | 138 | 189 |
| Giovedì | 155 | 212 | | | | |
| Venerdì | | | 165 | 253 | | |
| Sabato | | | | | 124 | 178 |
| Domenica | 122 | 197 | | | | |

Automonitoraggio a schema "sfalsato" (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo la colazione il primo, quarto e settimo giorno di una settimana; prima e 2 ore dopo il pranzo il secondo e quinto giorno di quella stessa settimana; prima e 2 ore dopo la cena del terzo e del sesto giorno).

Una maggiore attenzione allo stile di vita ha consentito di ottenere un importante miglioramento di vari parametri metabolici; ciononostante, sia il compenso glicemico sia quello lipidico sono ancora insoddisfacenti. Viene prescritta terapia con simvastatina 20 mg/die e acido acetilsalicilico (160 mg/die), ribadendo l'importanza della cessazione del fumo.

Domanda

Quale antidiabetico aggiungere alla metformina, in considerazione del mancato raggiungimento degli obiettivi di compenso glicemico?

Risposta

L'algoritmo prevede di valutare l'eventuale potenziamento della terapia ogni 3-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo i target fissati. Oltre all'HbA_{1c}, per la valutazione del compenso glicemico e la scelta dell'opzione terapeutica più opportuna, i pazienti vanno nuovamente fenotipizzati in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, rilevate mediante automonitoraggio.

La metformina, associata a dieta e attività fisica, ha consentito di ottenere una riduzione > 1% dell'HbA_{1c}, in linea con quanto riportato in letteratura³. Nell'algoritmo AMD, la scelta di una molecola o di un'associazione di farmaci rispetto ad altre è guidata non solo dall'efficacia nel ridurre la glicemia o dalla durata nel tempo di tale effetto ("durability"), ma anche dagli effetti extraglicemici complessivi (effetto sul peso, sensibilità all'insulina, rischio cardiovascolare), nonché dalla comodità d'impiego, dalla sicurezza, dalla tollerabilità e dai costi, tenendo comunque presente gli effetti

sinergici e le interazioni derivanti dalle specifiche combinazioni. In considerazione dell'iperglicemia prevalentemente post-prandiale, oltre a proseguire la metformina e rinforzare l'intervento sullo stile di vita, le scelte preferenziali dell'algoritmo sono: acarbiosio, analoghi del GLP-1, glinidi o inibitori del DPP-4 (Fig. 3). Considerati la persistenza di sovrappeso (BMI 28,0) e il buon profilo di tollerabilità, la prima scelta per questa paziente potrebbe ricadere su un analogo del GLP-1.

Viene quindi associata liraglutide (fino a 1,2 mg/die), fissando un nuovo appuntamento di controllo a 3 mesi. Se i risultati fossero ancora insoddisfacenti, si potrebbe tentare con un incremento posologico della terapia (es. metformina fino a 3000 mg/die + liraglutide 1,8 mg/die); qualora la paziente mostrasse invece un compenso glicemico migliore rispetto al target, sarebbe proponibile ripercorrere l'algoritmo in senso inverso, semplificando la terapia o riducendo le posologie.

Caso clinico: 4° step

Ipotizziamo che, a distanza di tempo, la paziente presenti ancora un compenso glicemico insoddisfacente (pur assumendo la terapia a dosi piene), e che nella valutazione dei profili glicemici prevalgano le iperglicemie a digiuno.

Domanda

Quale farmaco aggiungere all'associazione di metformina + analogo del GLP-1, in questo caso?

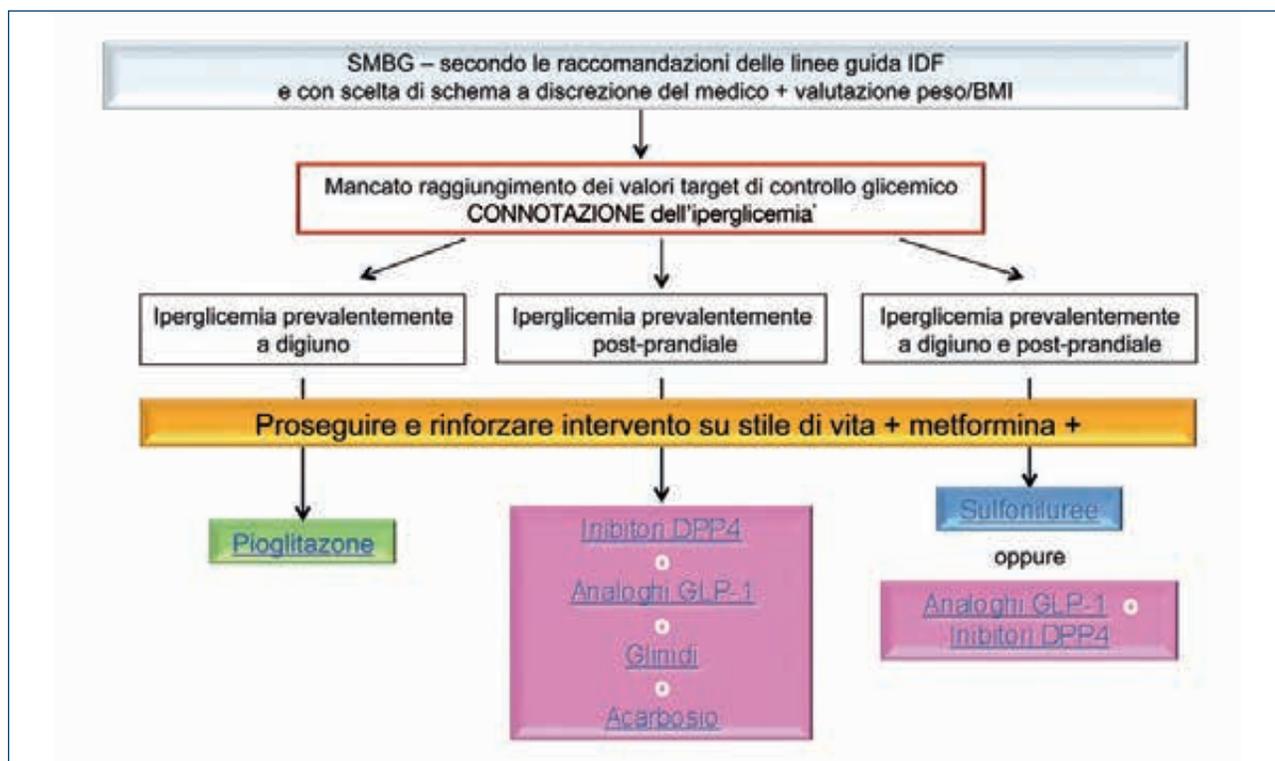


Figura 3.

Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Secondo gradino terapeutico.

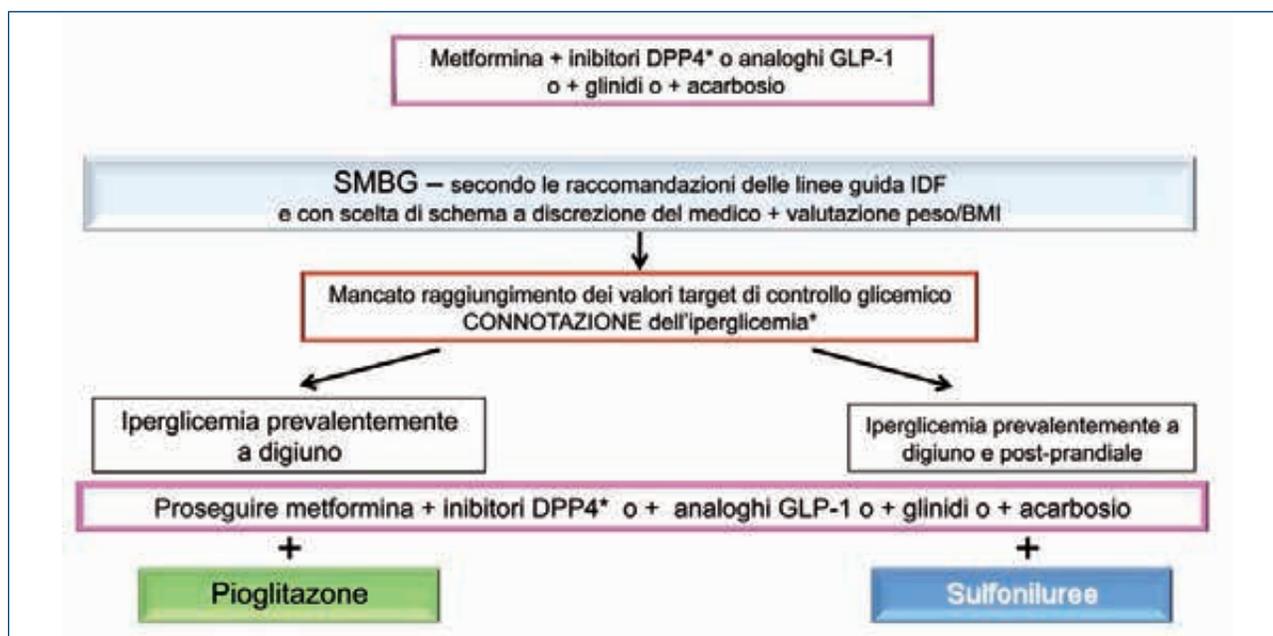


Figura 4.

Paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Terzo gradino terapeutico.

Risposta

Lo step successivo dell'algoritmo mostra, come opzione preferibile, l'aggiunta di pioglitazone (Fig. 4). Nella valutazione del caso in oggetto, tenuto conto della presenza di osteoporosi e dell'esposizione prolungata al fumo (fattore di rischio di neoplasie uroteliali), la scelta del glitazone potrebbe non risultare ideale.

Una ragionevole alternativa sarebbe costituita dall'aggiunta di una sulfonilurea, pur in considerazione dell'azione sfavorevole sul peso e del rischio di ipoglicemie.

L'associazione di un terzo farmaco può essere poi sostituita dall'avvio della terapia insulinica, scegliendo lo schema da utilizzare in relazione al profilo glicemico: in considerazione della prevalenza dell'iperglicemia post-prandiale, in questo caso, sarebbe preferibile ricorrere ad analoghi rapidi ai pasti o a formulazioni premiscelate (analoghi rapidi + insulina ad azione lenta). La terapia con metformina va comunque mantenuta.

Commento

Ogni individuo ha un suo profilo e una sua storia clinica di cui è opportuno tener conto, giacché il perseguimento di un controllo glicemico troppo stretto e in tempi rapidi con la terapia non si traduce necessariamente in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità.

Negli ultimi anni, l'armamentario terapeutico per il diabete tipo 2 si è molto ampliato grazie all'introduzione di farmaci con meccanismi d'azione nuovi e peculiari. In questa prospettiva, la fenotipizzazione fisiopatologica, clinica e sociale dei singoli pazienti è un prerequisito fondamentale per adottare scelte

terapeutiche razionali, motivate e con un buon rapporto costo/efficacia.

L'algoritmo AMD per la personalizzazione della terapia propone soluzioni terapeutiche personalizzate per alcuni dei più comuni fenotipi di diabete tipo 2, enfatizzando il ruolo delle informazioni fornite da un uso razionale dell'autocontrollo glicemico. L'utilizzo degli schemi di automonitoraggio proposti è da intendersi per periodi limitati, al fine d'inquadrare correttamente e in modo standardizzato il paziente, e potrà scontrarsi con l'eterogeneità tra le varie regioni nella prescrivibilità delle strisce reattive, soprattutto nel caso di pazienti con diabete in sola dieta o trattati con insulino-sensibilizzanti.

In tutte le flow-chart d'intervento, i valori target di HbA_{1c} proposti sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemie; inoltre, i suggerimenti per l'utilizzo dei vari farmaci e delle loro associazioni sono da intendersi secondo le indicazioni, controindicazioni e autorizzazioni riportate nelle rispettive schede tecniche.

Bibliografia

- 1 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-8.
- 2 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Torino: Editore Infomedica. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf
- 3 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. *Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations*. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.

Nella pratica clinica, qual è il valore di creatinina clearance per cui è raccomandata la sospensione del trattamento con metformina?

È ben noto che un'alterazione della funzione renale rappresenta una controindicazione all'uso della metformina poiché favorirebbe il rischio di acidosi lattica, complicanza rara, ma potenzialmente fatale. Da qui la necessità di stimare, nella pratica clinica quotidiana, con regolarità e adeguatezza la funzione renale nel paziente in trattamento con metformina.

La *Clinical Guidelines*, pubblicata da *The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* del *National Kidney Foundation (NKF)* circa la malattia renale in generale e quella cronica in particolare ¹, sottolinea con enfasi che la stima del filtrato glomerulare (GRF) è il miglior indicatore della funzionalità renale. La GFR dovrebbe, quindi, essere stimata sempre, con l'ausilio di semplici equazioni.

L'equazione di Cockcroft-Gault ² e quella del *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study* ³, consentono un'adeguata stima della GFR (formule riportate in appendice). Dalle linee guida del NKF emerge che la determinazione della sola creatinemia non è un ottimale indice di funzionalità renale. Recenti report indicano che l'equazione MDRD è la più accurata nei pazienti diabetici ⁴. Alcuni programmi di gestione della cartella clinica in medicina generale, primo fra tutti Millewin della Società Italiana di Medicina Generale, consentono di effettuare direttamente il calcolo della GFR. Alternativamente è possibile per il medico fare riferimento a numerosi calcolatori presenti su molteplici siti internet di diverse società scientifiche:

http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr_calculator.cfm; <http://www.nkdep.nih.gov>

Recenti studi ⁵ suggeriscono che l'uso della metformina è sicuro fino ad un GFR = 30 ml/min. Dato questo da tenere in debita attenzione nella pratica clinica.

Appendice

L'equazione di Cockcroft-Gault

$$C\text{ Cr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età} \times \text{peso})}{72 \times S\text{ Cr}} \times (0,85 \text{ se femmina})$$

L'equazione del *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study*:

$$GFR\text{ (ml/min per } 1,72\text{ m}^2) = 186 \times (S\text{ Cr})^{-1,154} \times (\text{età})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se femmina)}$$

$$\text{e } \times 1,210 \text{ (se afro-americano)}$$

C Cr = clearance della creatinina; S Cr = creatinemia in mg/dl; età = in anni; Peso = in kg.

Bibliografia

- 1 National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- 2 Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976;16:31-41.
- 3 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new predict equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med 1999;130:461-70.
- 4 American Diabetes Association. *Position Statement Standard of Medical Care for Patients with Diabetes - 2012*. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S11-S63.
- 5 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *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.

Marco Passamonti¹
Elisa Mainetti²

¹ Collaboratore Area Metabolica SIMG; ² Medico in Formazione Specifica in Medicina Generale

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Da malato cronico a paziente esperto

Consigli pratici

Il diabete è una malattia cronica in continua e inarrestabile crescita con previsioni di 552 milioni di diabetici nel mondo entro il 2030, destinata a divenire la quarta causa di morte nei paesi industrializzati.

Da ciò la necessità di applicare alla gestione del diabete il *Chronic Care Model*: modello che prevede una gestione integrata della patologia, in cui ognuno svolge una funzione ben definita.

Tuttavia, l'organizzazione ospedaliera e territoriale non è da sola sufficiente nella gestione del paziente diabetico.

Ruolo fondamentale è svolto dalle Associazioni di volontariato, già riconosciute a pieno titolo dalla legge 115/87, la cui importanza è stata sottolineata anche nel piano Sanitario Nazionale 2011-2013. Tale Piano promuove il ruolo attivo del cittadino e delle Associazioni nella gestione e nel controllo delle prestazioni del Servizio Sanitario, la partecipazione sostenibile dei pazienti e delle loro Associazioni negli organismi e nei processi decisionali e il coinvolgimento dei familiari e delle Associazioni di volontariato nei percorsi sanitari.

In particolare, alle Associazioni di volontariato il compito di formare il *patient empowerment*, anche noto come il "paziente esperto", che possiamo definire come un processo di sviluppo personale per cui il paziente attraverso programmi di educazione terapeutica venga messo in condizione di conoscere la malattia e di autogestirla. L'educazione terapeutica fa sì che il paziente diabetico non ricopra più un ruolo passivo nella gestione della propria malattia, ma venga chiamato a svolgere un ruolo attivo, coinvolto in prima persona, divenendo così in grado di trasferire le nozioni acquisite agli altri pazienti diabetici, con i quali condivide la malattia, i problemi e le difficoltà ad essa correlati. Attraverso questo confronto, i pazienti diventano pertanto promotori del proprio stato di salute.

Attraverso l'educazione terapeutica il paziente diviene protagonista del processo di cura e acquisisce tutti gli strumenti e le competenze necessarie per diventare "esperto" nella convivenza con la malattia. Il paziente esperto è colui che *sa*, in quanto conosce il diabete e le sue complicanze; *sa fare*, perché ha imparato a gestire la terapia; *sa essere*, in quanto ha compreso l'importanza fondamentale dell'esercizio fisico e dell'alimentazione; *sa divenire*, perché, attraverso l'automonitoraggio glicemico e la compilazione del diario, ha le competenze per vivere la quotidianità con la malattia; infine *sa governare* in quanto è stato responsabilizzato al percorso di cura. Il paziente esperto dunque è colui che, insieme al team diabetologico, al medico di medicina generale e al pediatra di libera scelta, si assume e condivide la responsabilità della terapia e del proprio stato di salute.

Gaudenzio Stagno

gaudenzio.stagno@tin.it

Acarbose nell'aggiornamento delle linee guida IDF sul trattamento della glicemia post-prandiale e nel nuovo algoritmo terapeutico dell'IDF

Si stima che 366 milioni di persone in tutto il mondo erano affetti da diabete nel 2011 e che questo numero è destinato a raggiungere i 552 milioni nel 2030. Il diabete è una delle principali cause di morte nei paesi più sviluppati, e vi sono prove sostanziali che stia raggiungendo proporzioni epidemiche in molti Paesi in via di sviluppo e di nuova industrializzazione.

Il diabete scarsamente controllato è associato con lo sviluppo di malattia cardiovascolare, perdita della vista, insufficienza renale, neuropatia e amputazioni. Le complicanze macrovascolari sono la principale causa di morte nelle persone con diabete.

Non sembra esserci una soglia glicemica per le complicanze, sia microvascolari che macrovascolari: più bassa è la emoglobina glicata (HbA_{1c}), minore è il rischio. Molti studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra glicemia e rischio cardiovascolare. Tuttavia, l'effetto benefico di abbassare il glucosio sulle malattie cardiovascolari nel diabete tipo 2 è ancora oggetto di dibattito.

L'argomento è stato affrontato anche nel recente simposio "Aggiornamento sulle nuove tendenze terapeutiche, Linee Guida e novità sulla glicemia post-prandiale" tenutosi il 24 maggio 2012 al Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID).

Nel 2008, i risultati di alcuni ampi studi randomizzati controllati (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS-PTM) sono stati pubblicati. L'ACCORD, l'ADVANCE, e il VADT erano studi di grandi dimensioni, controllati, randomizzati e prospettici, disegnati per rispondere alla domanda se l'abbassamento intensivo della glicemia sarebbe stato associato a maggiori benefici cardiovascolari rispetto alla terapia standard nei pazienti con diabete tipo 2. In contrasto con l'UKPDS, in cui i soggetti reclutati avevano una recente diagnosi di malattia, i soggetti inclusi in questi studi avevano una durata media di malattia di 8-11,5 anni e il 32-40% di loro aveva una precedente storia di malattia macrovascolare. In ciascuno di questi studi, l'endpoint macrovascolare primario è stato ridotto (da 6-12%), ma in nessuno significativamente.

Diverse meta-analisi di questi studi sono state pubblicate. La meta-analisi di Turnbull et al. ha compreso l'ADVANCE, l'ACCORD, il VADT, e l'UKPDS e ha dimostrato una significativa riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (HR 0,91, IC 95% 0,76-0,94) e infarto del miocardio (OR 0,85, IC 95% 0,75-0,93), accompagnati da più gravi episodi di ipoglicemia (HR 2,48, IC 95% 1,91-3,21). Un'indicativa eterogeneità per eventi cardiovascolari è stata osservata in base alla storia di malattia macrovascolare. Una riduzione significativa del 16% è stata osservata in coloro nei quali era assente (HR 0,84, IC 0,75-0,94), mentre nessun effetto (HR 1,00, IC 0,89-1,13) è stato osservato in coloro nei quali era presente.

È degno di nota che lo studio ACCORD sia stato interrotto prematuramente, dopo un follow-up medio di 3,5 anni, a causa di un aumento della mortalità nel gruppo intensivo. Dopo molteplici analisi, nessuna spiegazione definitiva è stata ancora identificata per spiegare questo dato.

I risultati dell'UKPDS a 10 sono anche degni di nota. La differenza di complicanze macrovascolari tra i due gruppi, che non aveva raggiunto la significatività statistica nello studio UKPDS originale, con un follow-up di 10 anni ha mostrato una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico, con un HR di 0,85 ($p = 0,01$) e un numero necessario da trattare (NNT) di 36 oltre 17 anni, suggerendo che ci sia un "effetto legacy" nel senso che una riduzione del rischio persiste nel tempo e, nel caso di riduzione del rischio macrovascolare, può richiedere molti anni per manifestarsi.

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS), Barcellona, Spagna

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

Il rapporto tra iperglicemia e malattia cardiovascolare è complesso; evidenze suggeriscono che un aumento acuto della glicemia, soprattutto dopo un pasto, può avere un effetto diretto negativo sulle malattie cardiovascolari. Inoltre, fino a poco tempo fa, l'attenzione prevalente della terapia è stata sulla riduzione dei livelli di HbA_{1c}, con una forte enfasi sulla glicemia a digiuno, mentre molti studi suggeriscono che la riduzione del glucosio plasmatico post-prandiale è fondamentale per raggiungere gli obiettivi di HbA_{1c}. L'*International Diabetes Federation* (IDF) già nel 2007 ha prodotto delle linee guida specifiche per il controllo della glicemia post-prandiale, linee guida che sono state aggiornate nel 2001.

Sintesi delle raccomandazioni

Come base per l'elaborazione delle raccomandazioni, il "Guideline Development Group" ha affrontato quattro questioni rilevanti per il ruolo e l'importanza dell'iperglicemia post-prandiale nella gestione del diabete.

Domanda 1

L'iperglicemia post-prandiale è dannosa?

Evidenze

L'iperglicemia post-prandiale e dopo carico orale con glucosio sono indipendentemente associate con:

- malattia macrovascolare;
- retinopatia;
- cancro;
- compromissione della funzione cognitiva in soggetti anziani con diabete tipo 2;
- aumento dello spessore intima-media della carotide;
- diminuzione del volume ematico miocardico e del flusso sanguigno miocardico;
- disfunzione endoteliale, stress ossidativo e infiammazione.

Raccomandazione

L'iperglicemia post-prandiale è nociva e deve essere trattata.

Domanda 2

È il trattamento di iperglicemia post-prandiale utile nel migliorare gli esiti clinici e di controllo glicemico (HbA_{1c})?

Evidenze

- Attualmente vi è una mancanza di prove dirette che la correzione dell'iperglicemia post-prandiale riduca le complicanze cardiovascolari nel diabete.
- Il trattamento con sostanze che riducono il glucosio plasmatico post-prandiale riduce gli eventi vascolari in prevenzione primaria.
- Trattare sia il glucosio plasmatico post-prandiale che la glicemia a digiuno è una strategia importante per ottenere un controllo glicemico ottimale [Livello 1 +].

Raccomandazione

Attuare strategie di trattamento per abbassare il glucosio pla-

smatico post-prandiale nelle persone con iperglicemia post-prandiale.

Domanda 3

Quali terapie sono efficaci nel controllo della glicemia post-prandiale?

Evidenze

- Le diete con un basso indice glicemico sono utili nel migliorare il controllo glicemico.
- Molti farmaci sono disponibili per il trattamento specifico della glicemia post-prandiale.

Raccomandazione

Sia le terapie farmacologiche che non farmacologiche dovrebbero essere considerate per ridurre la glicemia post-prandiale.

Domanda 4

Quali sono gli obiettivi per il controllo della glicemia post-prandiale e come dovrebbero essere valutati?

Evidenze

- I livelli di glucosio plasmatico post-prandiale raramente vanno al di sopra di 140 mg/dl dopo l'ingestione di cibo in soggetti sani.
- L'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) è attualmente il metodo ottimale per valutare i livelli di glucosio nel plasma.

Raccomandazione

- La glicemia post-prandiale dovrebbe essere misurata 1-2 ore dopo un pasto.
- L'obiettivo per il glucosio post-prandiale è 160 mg/dl, fintanto che l'ipoglicemia viene evitata.
- L'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) dovrebbe essere considerato, perché è attualmente il metodo più pratico per il monitoraggio della glicemia post-prandiale.

All'update delle linee guida sul trattamento dell'iperglicemia post-prandiale l'IDF ha abbinato anche un nuovo algoritmo terapeutico (Fig. 1), che ha lo scopo di fornire al medico uno strumento di facile utilizzo per la scelta dei farmaci.

Dall'insieme delle linee guida e del nuovo algoritmo si evidenzia come la possibilità/necessità di trattare la glicemia post-prandiale riscuota una seria considerazione da parte dell'IDF.

Tra i farmaci indicati come possibile scelta terapeutica si ritrova in fase molto precoce l'acarbose. È scontato che esso sia considerato di prima scelta nel controllo della glicemia post-prandiale nelle linee guida, mentre potrebbe sembrare sorprendente che esso sia suggerito come monoterapia in alternativa alla metformina nell'algoritmo.

Nessuna sorpresa. Molti studi hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco anche in monoterapia. Esso, inoltre, è il farmaco di prima scelta nella monoterapia in Asia, viste le caratteristiche peculiari del diabete degli asiatici, caratterizzato da una specifica perdita della prima fase di secrezione insulinica con scarsa o nulla coesistenza di insulino-resistenza.

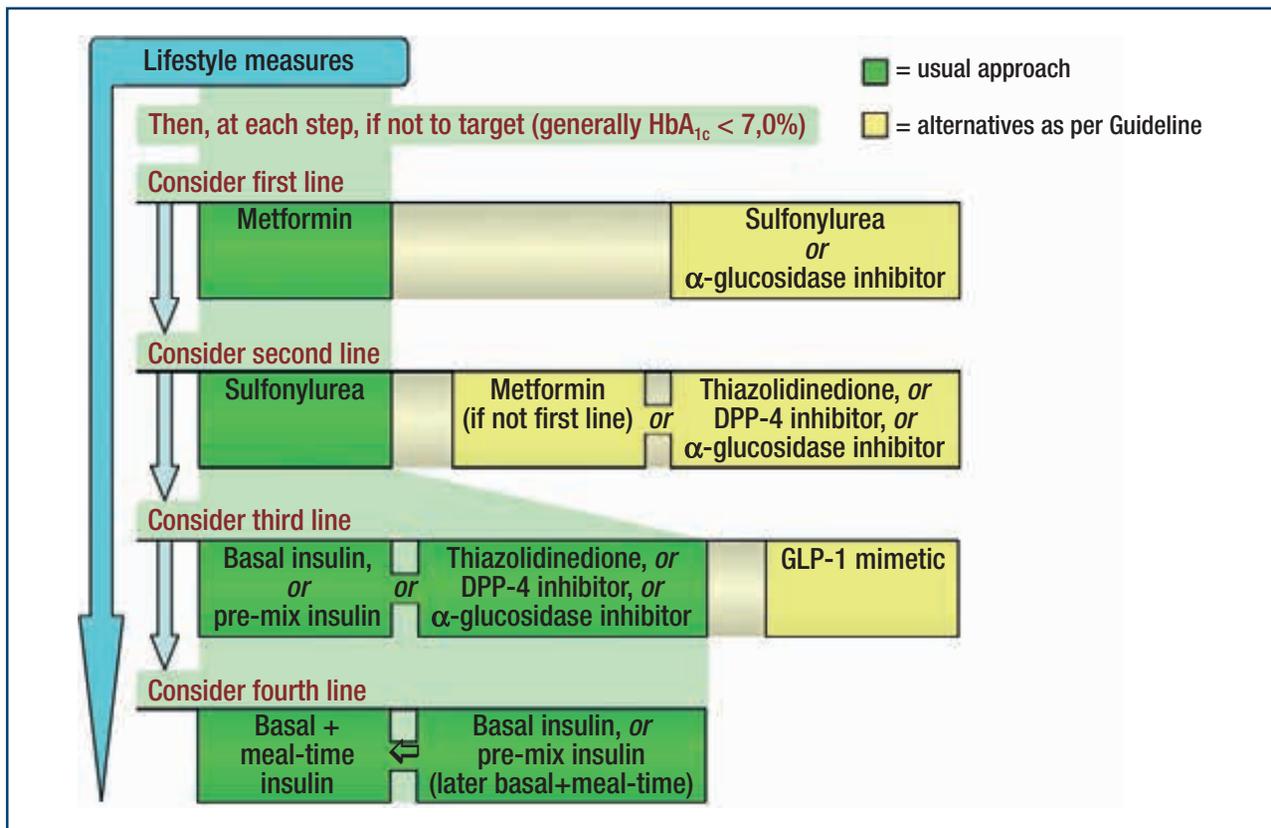


Figura 1.
Il nuovo algoritmo terapeutico IDF.

Controllo glicemico globale: aspetti clinico-pratici

**Antonio Ceriello¹
Gaudenzio Stagno²**

¹ Insitutit d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) e Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain; ²Servizio di Diabetologia, ASP 5 Ospedale di Palmi, Reggio Calabria

Il diabete tipo 2 è una malattia multifattoriale complessa la cui incidenza e prevalenza è in costante crescita, come confermato da numerosi studi epidemiologici che lo collocano tra le emergenze sanitarie del prossimo decennio.

Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato come vi sia una stretta correlazione tra un migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e una riduzione delle complicanze, l'aspetto più temibile per l'impatto clinico-psicologico e socio-economico del diabete tipo 2 (Fig. 1). Da qui la necessità di attuare interventi terapeutici di comprovata efficacia il più tempestivamente possibile, al fine di raggiungere i livelli glicemici target identificati come ottimali in termini di prevenzione.

Cosa si intende però oggi per "controllo glicemico" ottimale? Idealmente un controllo glicemico ottimale dovrebbe essere il raggiungimento di un livello di glicemia costantemente nell'ambito della norma. Questa definizione non è solo semantica, ma oggi indica la necessità di considerare il target glicemico "ottimale" in modo più dettagliato, in modo che esso sia "globale". Negli ultimi anni è stato sempre più chiaro che la sola emoglobina glicata non può rappresentare il solo indice di controllo glicemico da considerare. Concetti come l'iperglicemia post-prandiale e la variabilità glicemica hanno, infatti, ricevuto enorme interesse. Anche se i trial d'intervento sono risultati discordanti, senza fornire evidenze definitive, molti studi epidemiologici, anche prospettici a 10 anni come il *San Luigi Gonzaga Study*, hanno infatti confermato che una elevata glicemia dopo pranzo risulta un fattore indipendente di rischio cardiovascolare. Inoltre, anche se questo aspetto della glicemia post-prandiale è ancora discusso, non lo è però il fatto del suo importante contributo al controllo glicemico "globale". Infatti in pratica tutti gli studi effettuati hanno confermato che solo riducendo la glicemia post-prandiale è possibile ottenere

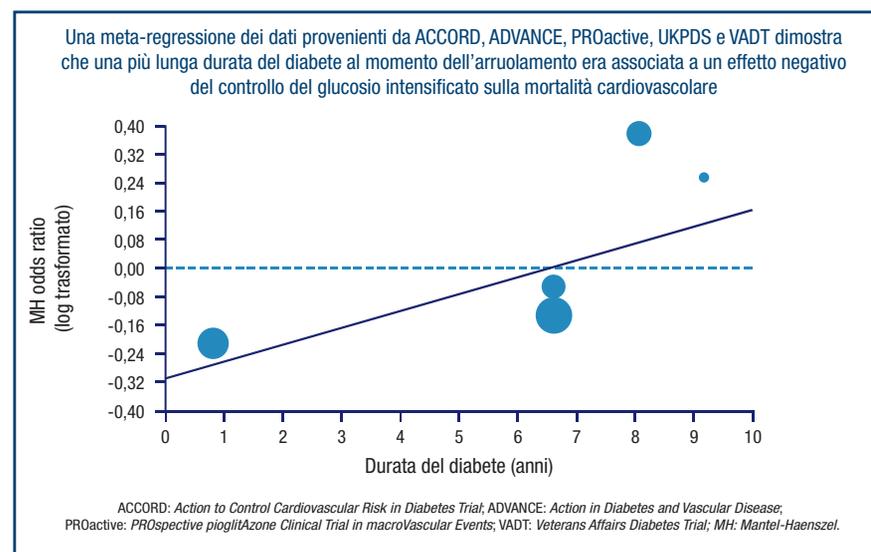


Figura 1. Il trattamento ritardato può aumentare il rischio (da Mannucci et al., 2009, mod.).

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

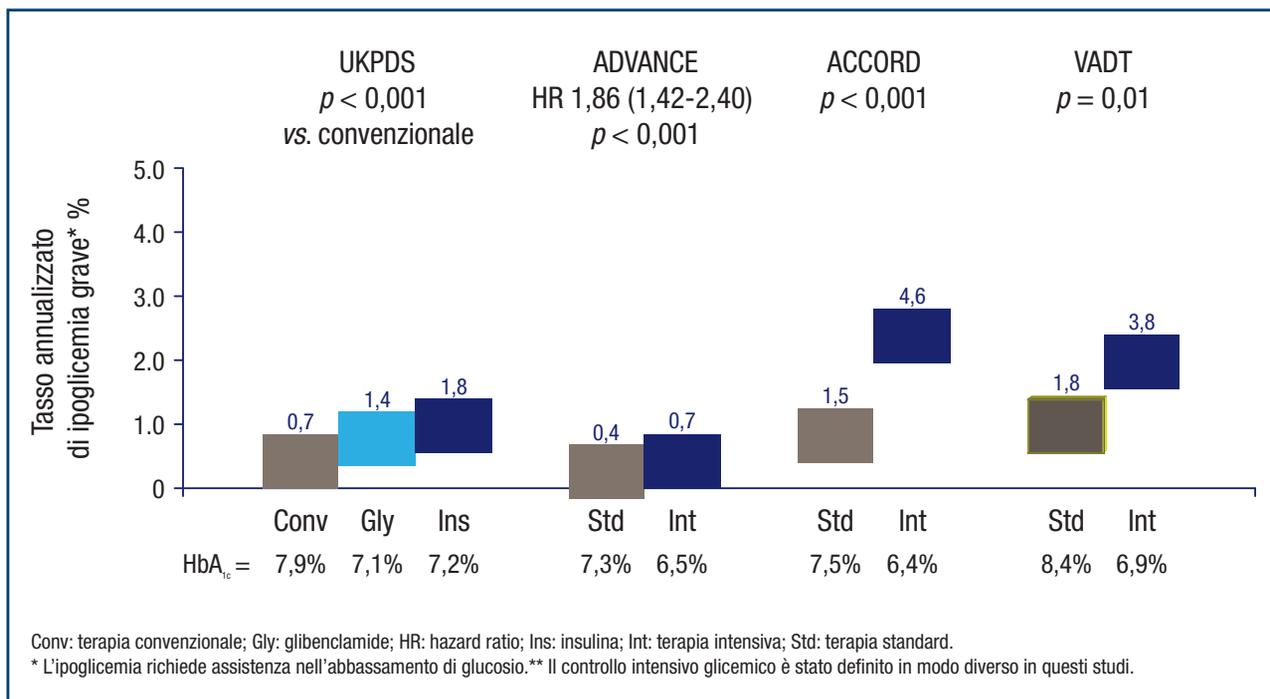


Figura 2.

Il più alto tasso di ipoglicemia grave con controllo glicemico intensivo” (da UKPDS Group, 1998, Patel et al., 2008, Gerstein et al., 2008, Duckworth et al., 2009; mod.).

il miglior valore di emoglobina glicata. Questo argomento è stato ritenuto di tale interesse che la Federazione Internazionale del Diabete (IDF) ha promulgato nel 2007 linee guida specifiche, che sono state aggiornate nel 2011. Altro aspetto emergente riguarda la variabilità della glicemia nel corso del giorno e del tempo. Molte evidenze suggeriscono che un'elevata variabilità glicemica possa essere un fattore di rischio indipendente per le complicanze diabetiche. Questo dato aumenta la complessità del trattamento del

diabete, soprattutto nell'ottica di raggiungere un controllo glicemico "globale", perché una forte variabilità della glicemia può essere presente anche quando i livelli di emoglobina glicata sono accettabili o addirittura normali. Questa situazione, chiaramente, pone seri dubbi terapeutici e favorisce l'inerzia terapeutica. Da sottolineare che la variabilità glicemica implica anche un maggiore rischio di ipoglicemia (Figg. 2, 3). Questo introduce un altro tassello del controllo glicemico "globale". Infatti è og-

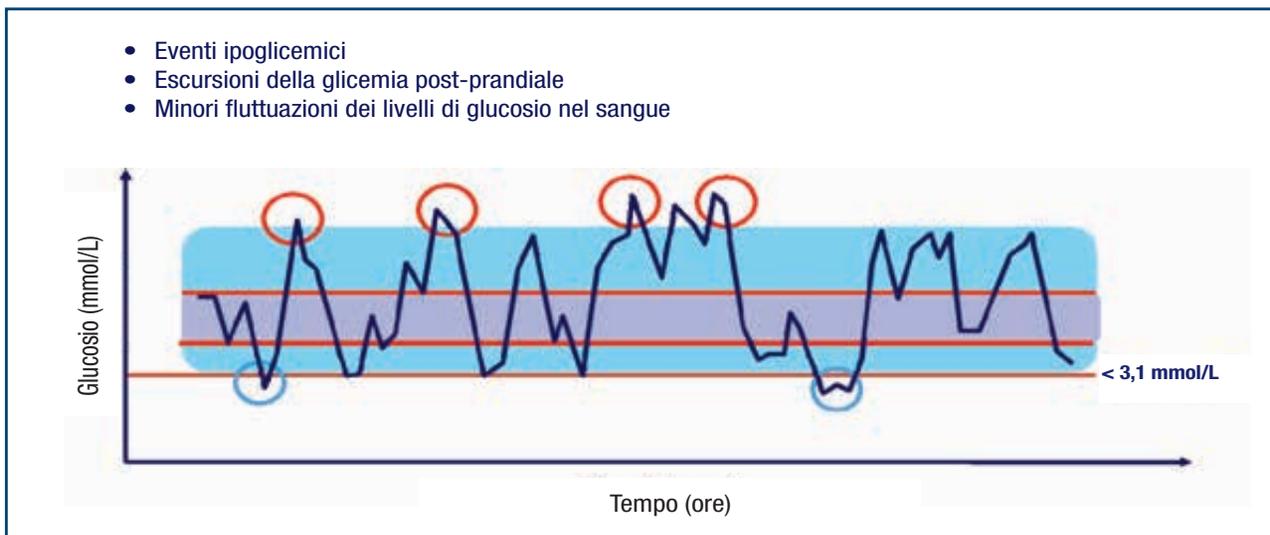


Figura 3.

Definizione di variabilità glicemica.

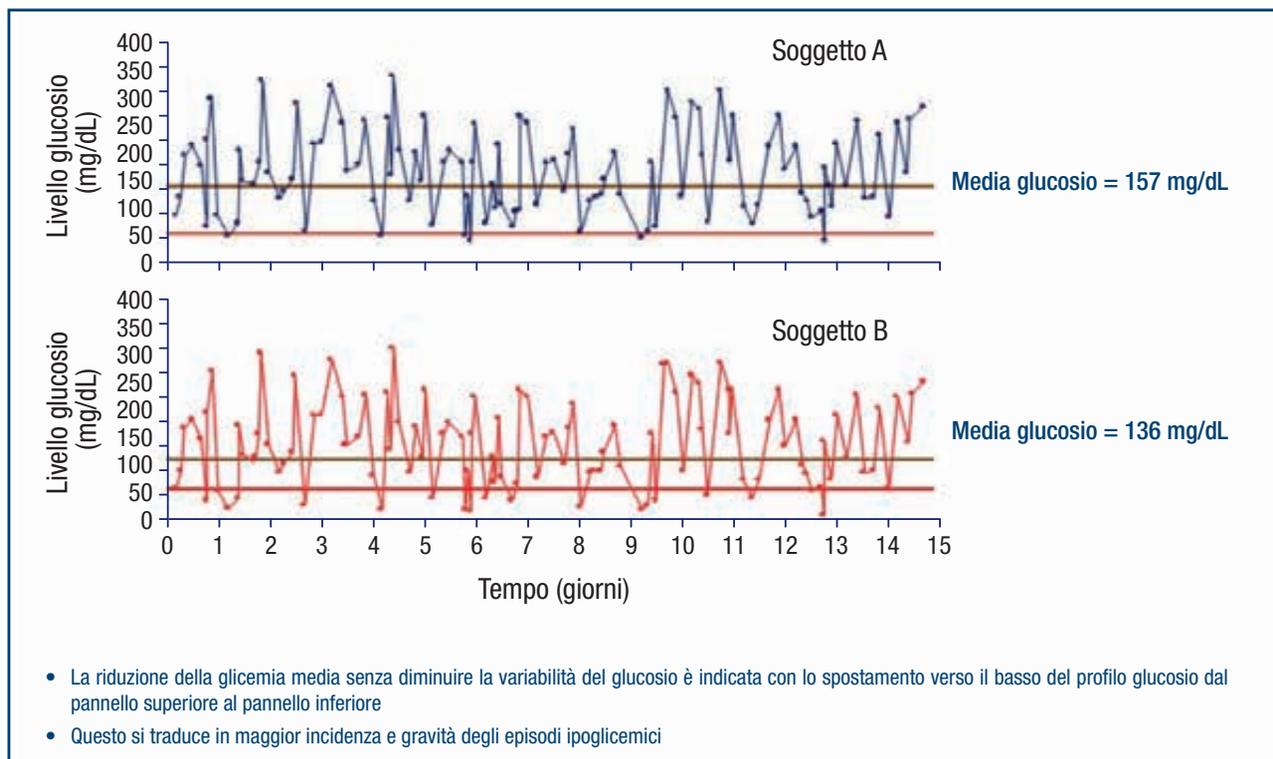


Figura 4.

Una riduzione media della glicemia senza diminuire la variabilità può essere pericolosa (da Kovatchev et al., 2009, mod.).

gi evidente, dopo le esperienze degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT, che l'ipoglicemia è molto di più che un semplice episodio sgradevole nella vita del paziente diabetico. L'ipoglicemia può infatti favorire una alta mortalità cardiovascolare (Fig. 4). Il ruolo dell'ipoglicemia nello sviluppo delle complicanze diabetiche, di recente, sta delineandosi molto più importante di quanto si fosse fino a oggi ritenuto. Infatti molti studi recenti dimostrano che l'ipoglicemia, attraverso le stesse vie biochimiche attivate dall'iperglicemia, contribuisce allo sviluppo e progressione dell'aterosclerosi, che in fine dei conti è la causa prima dello sviluppo delle complicanze cardiovascolari.

I recenti grandi trial clinici (UKPDS e relativo studio osservazionale in follow-up, ACCORD, ADVANCE, VADT) hanno, comunque, essenzialmente dimostrato che l'intervento mirato al controllo dell'iperglicemia, per essere efficace, deve essere precoce. Precoce in quanto altrimenti si stabilisce l'effetto della "Memoria Metabolica". Per "Memoria Metabolica" si intende il fenomeno per cui, se il controllo glicemico "globale" viene effettuato tardivamente, i danni indotti dall'iperglicemia permangono anche se successivamente il controllo glicemico viene migliorato. Non a caso si è detto prima "controllo glicemico globale" in quanto sono oggi disponibili evidenze che anche la variabilità glicemica, almeno in studi in vitro, può indurre la "Memoria Metabolica" (Fig. 5). Seppur nella comunità scientifica vi sia unanime consenso nel riconoscere l'importanza di una strategia di intervento mirata a contrastare i meccanismi fisiopatologici della malattia, tuttavia ancora oggi un discreto numero di pazienti non raggiunge i para-

metri indicatori di un buon controllo, rimanendo così a rischio di complicanze sia micro- che macrovascolari.

Le principali ragioni di questo mancato traguardo sono, da un lato, l'impossibilità delle attuali terapie di agire sui tutti i meccanismi fisiopatologici che sottendono la malattia, rallentando così il progressivo e inevitabile deterioramento della funzione beta cellulare; dall'altro, la durata di efficacia nel tempo dei farmaci disponibili.

A queste spiegazioni, si aggiungano le caratteristiche del singolo paziente che hanno un ruolo importante nel conseguimento o meno degli obiettivi di cura fissati.

Ciascun paziente ha un suo profilo e una sua storia clinica che dovrebbero implicare scelte terapeutiche atte a stabilire un equilibrio ottimale e il più parafisiologico possibile per il singolo caso. È infatti importante sottolineare che uno stretto controllo glicometabolico ottenuto con la terapia non necessariamente si traduce per tutti i pazienti in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità.

A questo proposito è fondamentale la lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT che hanno dimostrato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari note o sospette. In altri termini, gli interventi mirati a riportare nella norma la glicemia con target di controllo troppo stretti possono offrire margini incerti di sicurezza se applicati indistintamente a tutti i pazienti affetti da diabete tipo 2.

Da qui la necessità, sempre più avvertita dalla comunità scienti-

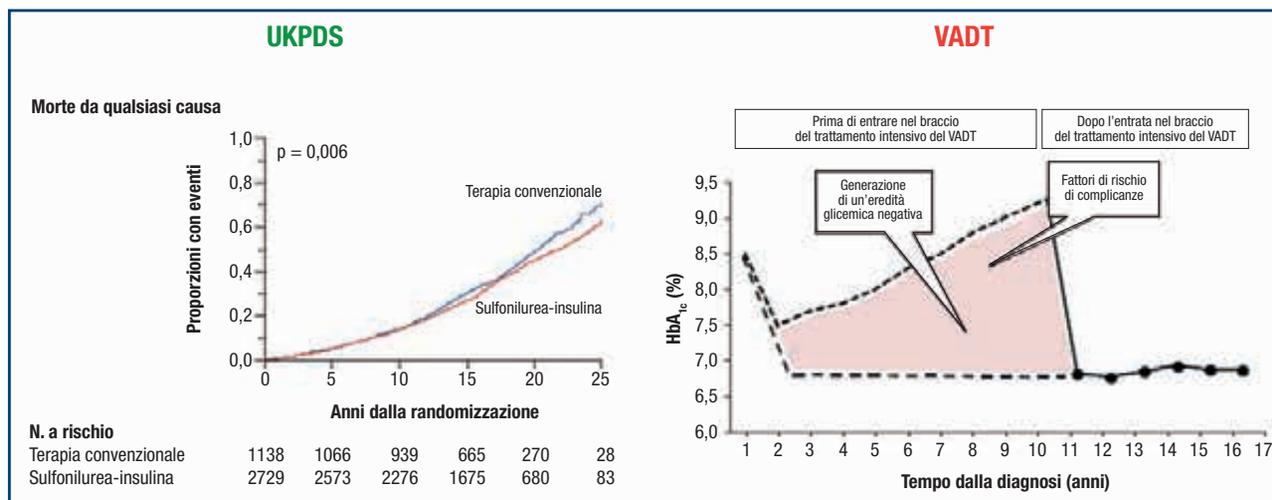


Figura 5.

La "Memoria Metabolica" (da Holman et al., 2008, Del Prato S., 2009; mod.).

fica, di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, partendo dalla medicina delle evidenze e tenendo conto del profilo del singolo paziente, possano indirizzare, da un lato, a obiettivi di controllo glicometabolico possibili e sicuri; dall'altro, a scelte terapeutiche ottimali che siano il miglior compromesso tra efficacia, sicurezza e aderenza terapeutica.

Sulla scorta di queste considerazioni anche l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha dunque sentito di offrire una propria risposta, elaborando un proprio algoritmo terapeutico che si propone di soddisfare un'esigenza pratico-clinica secondo un taglio innovativo per la realtà nazionale.

Considerando fondamentale un'accurata caratterizzazione del paziente ai fini della definizione del rischio individuale di ciascun soggetto 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 (età < 45 anni), adulti (età compresa tra ≥ 45 e < 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 emoglobina glicata (HbA_{1c}), 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 m²) e al conseguente rischio di ipoglicemie

indotte soprattutto da sulfoniluree e glinidi, 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 m²) 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 assimilabili anche tutti quegli individui con variazioni glicemiche particolarmente spiccate, cardiopatie severe o precedenti eventi ipoglicemici gravi.

Nella logica della semplificazione che ha ispirato il presente documento, si è ritenuto che età e presenza di complicanze potessero essere parametri esaustivi per la caratterizzazione della persona con diabete tipo 2, 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.

Oltre all'HbA_{1c}, per la valutazione del compenso glicemico e della necessità di apportare modificazioni allo schema terapeutico in atto, i pazienti sono "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, utilizzando i livelli di glicemia a digiuno/pre-prandiale e quelli 2 ore dopo i pasti principali, sulla base delle valutazioni effettuate mediante automonitoraggio. Adottando le raccomandazioni contenute negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD/SID, nonché quelle dell'algoritmo di consenso ADA (*American Diabetes Association*)/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), vengono fissati come target valori compresi tra 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale, e < 180 mg/dl per quella post-prandiale. Sulla base dell'analisi

delle misurazioni effettuate con l'autocontrollo, vengono identificate le seguenti condizioni:

- iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno o prima del pasto (ad esempio 3 valori su 5 sono > 130 mg/dl);
- iperglicemia prevalentemente post-prandiale: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate dopo 2 ore dai pasti (ad esempio 3 valori su 5 sono > 180 mg/dl).

In funzione delle caratteristiche del paziente con diabete tipo 2, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa $HbA_{1c} > 9\%$, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A);
2. paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) e iperglicemia lieve/moderata ($HbA_{1c} 6,5 - < 9\%$) (Algoritmo B);
3. paziente con diabete tipo 2, obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e iperglicemia lieve/moderata ($HbA_{1c} 6,5 - < 9\%$) (Algoritmo C);
4. paziente con diabete tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata ($HbA_{1c} 6,5 - < 9\%$) (Algoritmo D);
5. paziente con diabete tipo 2, insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo E).

In tutte le flowchart d'intervento, valgono le seguenti note di specifica:

- i valori target di HbA_{1c} proposti sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemie;
- in ogni fase è sempre possibile avviare, anche temporaneamente, un trattamento insulinico, ponendo comunque particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e valutando attentamente il rapporto costo/beneficio nei soggetti affetti da obesità;
- l'intervallo/durata di trattamento suggerito nei vari passaggi è variabile in funzione dell'effettivo o mancato conseguimento dei valori target di buon controllo glicometabolico (i.e. 3-6 mesi se il soggetto è a target, 3 mesi se non è target);
- i suggerimenti per l'utilizzo dei vari farmaci e delle loro associazioni sono da intendersi secondo le indicazioni, controindicazioni e autorizzazioni riportate nelle rispettive schede tecniche.

Negli anni recenti la disponibilità di farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 si è molto ampliata grazie all'introduzione di farmaci con meccanismi di azione nuovi e peculiari. Tra questi, le incretine, per l'ottimo effetto sulla glicemia postprandiale e per la quasi totale assenza di ipoglicemie, rappresentano un'opzione terapeutica molto importante anche nell'applicazione nel nuovo algoritmo IDF.

In questa prospettiva la fenotipizzazione fisiopatologica, clinica e sociale dei singoli pazienti rappresenta il prerequisito

che permette scelte terapeutiche razionali, motivate e aventi un adeguato rapporto costo/efficacia. Seppur vi sia crescente consenso su questo atteggiamento nel percorso decisionale-terapeutico, tuttavia la EBM fornisce indicazioni con elevato grado di evidenza sostanzialmente solo sugli obiettivi glicemici, mentre le scelte terapeutiche individuali sono spesso il risultato di un uso ragionevole di informazioni con diversi gradi di evidenza.

Il tentativo del nuovo algoritmo è stato quindi quello di integrare le migliori prove di efficacia clinica con l'esperienza e l'abilità del medico e i valori e le aspettative del paziente, ovvero esercitare un uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori prove di efficacia biomediche al momento disponibili, al fine di prendere le decisioni più idonee all'assistenza del singolo paziente.

Bibliografia di riferimento

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach*. Diabetes Technol Ther 2012 Jan 4 (Epub ahead of print).
- Ceriello A. *Consensus algorithm of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: some concerns*. Diabetologia 2009;52:1696-7.
- Ceriello A. *Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17(Suppl 1):S15-9.
- Del Prato S. *Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?* Diabetologia 2009;52:1219-26.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. *Hypoglycemia and cardiovascular risks*. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S132-7.
- 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.
- Kovatchev B, Patek S, Dassau E, et al. *Control to range for diabetes: functionality and modular architecture*. J Diabetes Sci Technol 2009;3:1058-65.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- Standl E, Schnell O, Ceriello A. *Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care?* Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S120-7.
- 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.

Controllo glicemico e oltre: un dibattito “di classe”

*XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia,
Torino 24 maggio 2012*

I nuovi farmaci incretino-mimetici sono ormai diventati parte integrante dell'armamentario terapeutico disponibile per la cura del diabete tipo 2.

Questi farmaci mimano l'azione del GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) endogeno, ormone prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon che regola la secrezione insulinica con modalità glucosio-dipendenti ¹.

Appartengono a tale categoria due classi di molecole, gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-IV (dipeptidil peptidasi-IV), che si differenziano per il proprio meccanismo d'azione:

- gli analoghi del GLP-1 agiscono come agonisti del recettore del GLP-1 e presentano una più lunga durata d'azione rispetto all'ormone nativo, in quanto più resistenti all'azione dell'enzima DPP-IV;
- gli inibitori del DPP-IV prolungano invece l'azione del GLP-1 endogeno, riducendone la degradazione enzimatica ¹.

L'*American Diabetes Association* e l'*European Association for the Study of Diabetes* collocano ormai tali farmaci accanto alle più tradizionali classi terapeutiche (sulfaniluree, glitazoni e insuline) e li riconoscono ufficialmente come possibili opzioni terapeutiche di prima scelta da impiegare quando la metformina da sola non è più sufficiente a garantire un buon controllo glicemico ².

Visto l'ampio ventaglio di possibilità, orientarsi nella scelta del farmaco più appropriato in base alla tipologia del paziente non è quindi semplice se non si conoscono fino in fondo i meccanismi di azione, i benefici attesi, gli effetti collaterali e, in generale, le peculiarità dei diversi trattamenti.

Per quanto riguarda i trattamenti incretino-mimetici, oggi sono disponibili sul mercato italiano 2 analoghi del GLP-1, ovvero exenatide e liraglutide, e 3 inibitori del DPP-IV, ovvero sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin (Fig. 1). Nonostante l'azione di entrambe le classi di farmaci miri ad aumentare la risposta incretinica dell'organismo, esistono alcune sostanziali differenze “di classe” da tener presente al momento della prescrizione.

Queste differenze sono state l'oggetto di un simposio tenutosi a Torino il 24 maggio 2012, durante il *XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia*, che ha visto la partecipazione di tre specialisti diabetologi che si sono confrontati su temi quali l'efficacia sul controllo glicemico, i benefici aggiuntivi, la sicurezza e la tollerabilità dei due approcci terapeutici associati ad analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-IV. Infatti, i dati sulle molecole in questione sono molto aumentati negli ultimi anni, in quanto, oltre a quelli dei *clinical trials* che hanno permesso l'immissione in commercio di questi prodotti e ad alcune meta-analisi, sono disponibili anche dati della normale pratica clinica che contribuiscono ad ampliare il bagaglio di conoscenze.

Sul tema del controllo glicemico, il dott. Edoardo Mannucci, Direttore dell'Agenzia Diabetologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, ha mostrato i risultati di una recente meta-analisi di dati di trial clinici in cui gli incretino-mimetici erano utilizzati come add-on alla metformina.

La meta-analisi mostra una maggiore riduzione dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) con gli analoghi del GLP-1 rispetto agli inibitori del DPP-IV, in media dell'1,0% di HbA_{1c} con i primi e di 0,5-0,8% con i secondi ³. Benefici che vanno interpretati considerando due aspetti: in generale, le riduzioni di HbA_{1c} a fine studio erano tanto più marcate quanto più i valori di partenza erano elevati; gli studi sugli analoghi del GLP-1 sono stati condotti generalmente su

**Antonio Nicolucci
Maria Chiara Rossi**

Dipartimento di Farmacologia Clinica
ed Epidemiologia, Consorzio Mario
Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

CORRISPONDENZA

ANTONIO NICOLUCCI
nicolucci@negrisud.it

MARIA CHIARA ROSSI
mrossi@negrisud.it

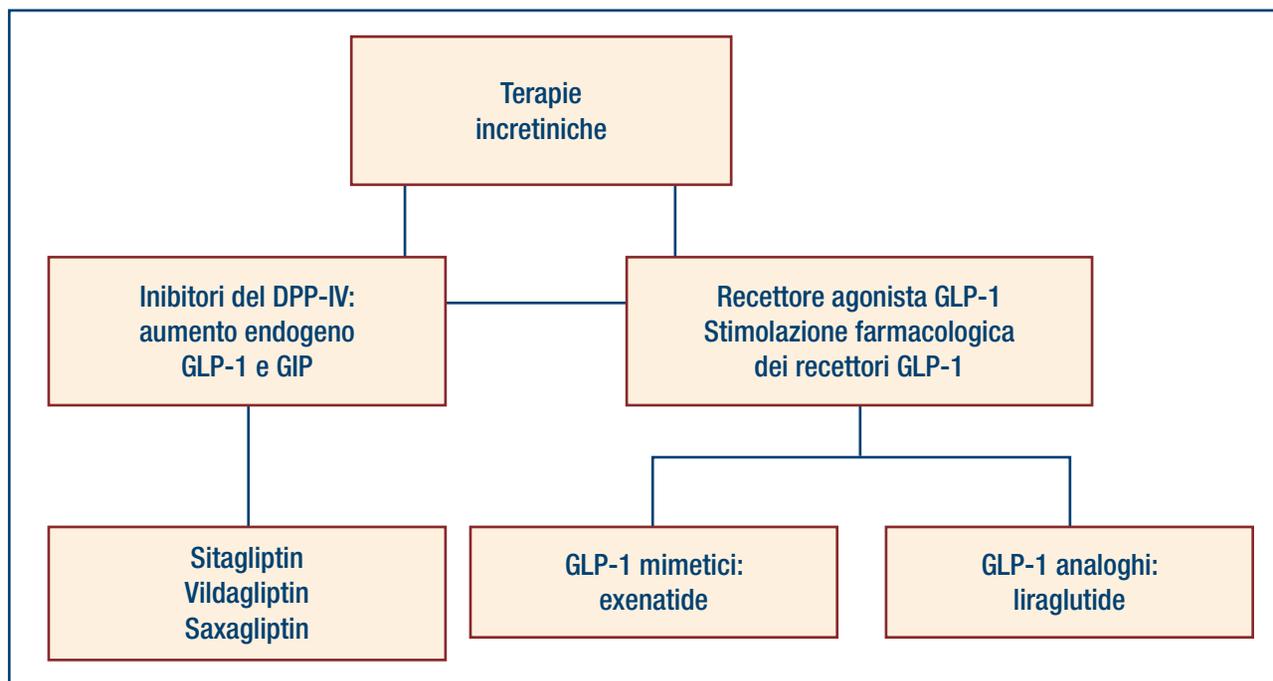


Figura 1.

Le terapie basate sui farmaci incretino-mimetici.

pazienti con HbA_{1c} più elevata. Tuttavia, in uno studio di confronto diretto tra liraglutide e sitagliptin ⁴ è stato evidenziato come, anche a parità di valori di HbA_{1c} al baseline, l'effetto di riduzione ottenuto con gli analoghi del GLP-1 è maggiore rispetto a quello ottenuto con gli inibitori del DPP-IV; più in dettaglio, liraglutide già alla dose di 1,2 mg produceva un effetto di riduzione maggiore rispetto a sitagliptin al termine dell'osservazione. Anche nello studio DURATION-2, sul confronto diretto tra exenatide e sitagliptin, la riduzione di HbA_{1c} è risultata più marcata con l'analogo ⁵. La differenza di effetto evidenziata è imputabile a una maggiore concentrazione plasmatica degli agonisti del GLP-1, 6-8 volte maggiore rispetto al GLP-1 endogeno, contro un aumento di 2-3 volte ottenuto con gli inibitori del DPP-IV ⁶.

Il prof. Agostino Consoli, Professore ordinario di Endocrinologia all'Università D'Annunzio di Chieti, ha tuttavia mostrato come i dati della normale pratica clinica tendano a ridurre le differenze di classe documentate nei trial. L'analisi di un ampio database americano della *General Electric Centricity* ⁷ ha mostrato in oltre diecimila pazienti trattati con exenatide o con liraglutide per una media di 290 giorni una riduzione di HbA_{1c} del tutto analoga (da 7,7 a 7,2%). Anche i dati italiani derivanti dal monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco sembrano smorzare le discrepanze di effetto, in quanto nella popolazione esaminata (8005 soggetti trattati con exenatide, 11.680 con sitagliptin e 4911 con vildagliptin), la riduzione di HbA_{1c} ottenuta con exenatide era pari a 0,94%, mentre quella ottenuta con sitagliptin e vildagliptin era solo di poco inferiore, 0,84% e 0,83% rispettivamente ⁸. Questi risultati possono essere dovuti in parte a un diverso profilo clinico dei pazienti inseriti nell'analisi o anche da meccanismi d'azione "insulinotropici" più complessi legati agli effetti dei farmaci dopo la somministrazione.

Il prof. Giorgio Sesti, Professore Ordinario di Medicina Interna dell'Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, moderatore del dibattito, ha aggiunto un ultimo dato per inquadrare le differenze di classe sul controllo glicemico: come varia la percentuale di pazienti che raggiunge i livelli desiderati di HbA_{1c} con le due classi di farmaco. Nel già citato studio di confronto diretto tra liraglutide e sitagliptin ⁴, dopo 26 settimane di terapia, con liraglutide 1,2 mg il 50% della popolazione raggiungeva il target di $HbA_{1c} < 7\%$, con liraglutide 1,8 mg la percentuale saliva al 63,3%, con sitagliptin era pari al 27,1%. Queste proporzioni di pazienti a target erano analoghe anche considerando l'obiettivo di 6,5% (Fig. 2). Chiarite le similitudini e le differenze sul controllo metabolico, l'attenzione si è poi spostata sugli effetti definiti "oltre" il controllo glicemico, ovvero sull'ampio ventaglio di benefici aggiuntivi documentati con l'utilizzo dei farmaci incretinici.

Anche in questo caso, il dott. Mannucci e il prof. Consoli hanno passato in rassegna i dati disponibili, sotto l'"arbitraggio" del dott. Sesti. In primo luogo, è stata sottolineata l'importanza della riduzione del peso corporeo, considerando l'elevata percentuale di pazienti in sovrappeso e obesi nella popolazione diabetica e come il peso si associ a un peggioramento del quadro metabolico e a un aumentato rischio cardiovascolare.

Su questo aspetto, gli studi LEAD ⁹⁻¹⁴ hanno ampiamente documentato l'associazione tra utilizzo di liraglutide e riduzione significativa del peso corporeo, in media di 3 kg. In uno studio recente su soggetti obesi non diabetici è stata addirittura ottenuta una riduzione di peso corporeo più marcata con liraglutide 1,8 mg rispetto a orlistat (Fig. 3) ¹⁵. La riduzione di peso è stata documentata per gli analoghi del GLP-1, ma non per gli inibitori del DPP-IV, che invece hanno un effetto neutro ^{3 16}.

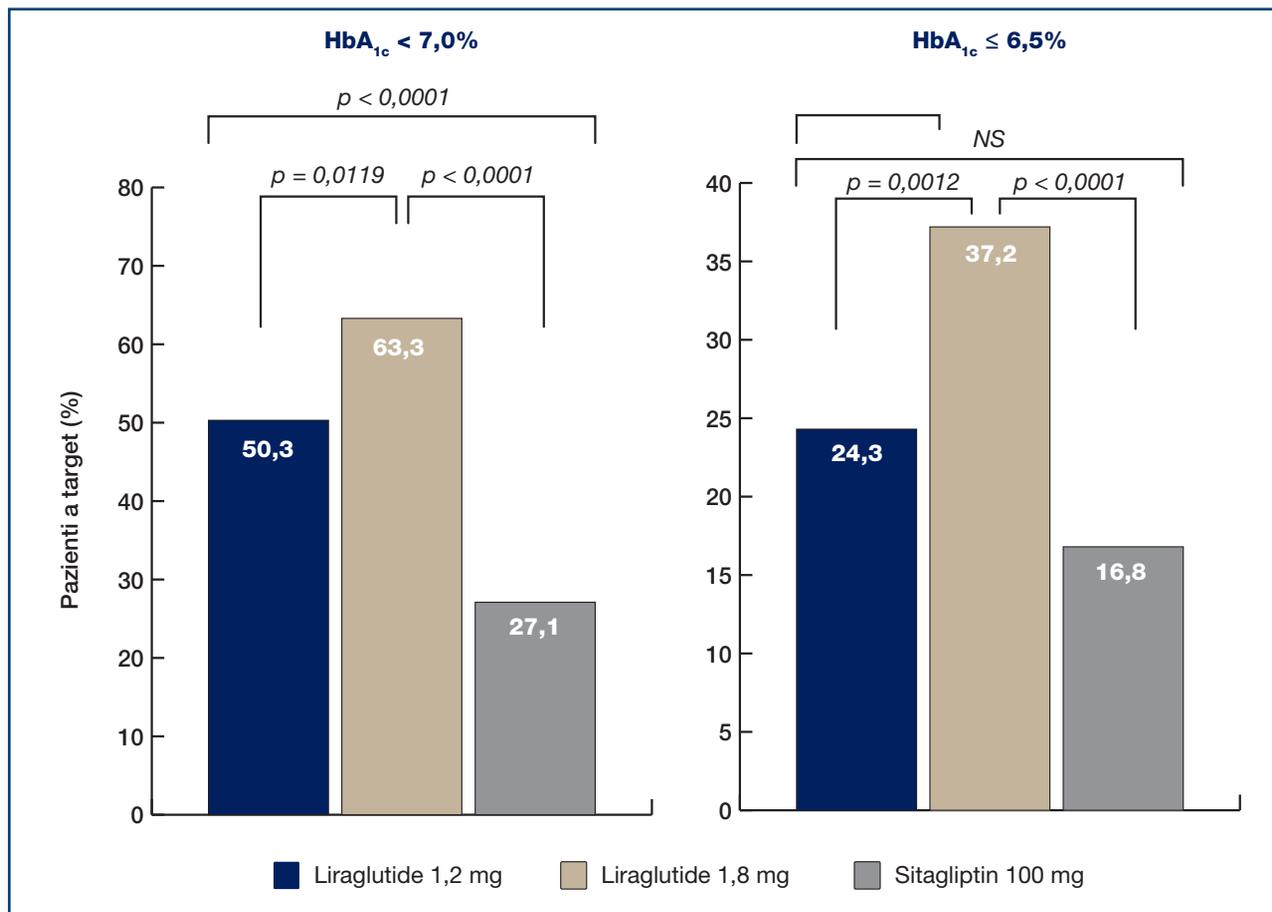


Figura 2.

Tattamento con incretino-mimetici e raggiungimento del target metabolico (da Pratley et al., 2011, mod.)⁴.

Tutti gli speaker sono stati poi concordi nel ribadire che liraglutide negli studi LEAD è risultata efficace su numerosi altri fattori di rischio cardiovascolare, quali pressione arteriosa, profilo lipidico, proteina C-reattiva, PAI-1, BNP-1^{17,18}.

Per quanto riguarda gli inibitori del DPP-IV, mentre i benefici pressori e lipidici sembrano essere più sfumati, gli effetti positivi sull'endotelio sembrano essere sovrapponibili¹⁹. Recentemente, è stata evidenziata anche un'associazione tra utilizzo degli inibitori del DPP-IV e aumento delle cellule progenitrici endoteliali, aprendo un possibile nuovo scenario terapeutico¹⁹.

Al di là dell'effetto sui fattori di rischio, sta emergendo più chiaramente il ruolo cardioprotettivo diretto del GLP-1. Già qualche anno fa, studi sia sull'animale che sull'uomo avevano mostrato un effetto positivo del GLP-1 in infusione continua sulla funzionalità ventricolare sinistra e sullo stato funzionale di soggetti con scompenso cardiaco²⁰. Il GLP-1 era inoltre in grado, in modelli animali, di ridurre l'area infartuale e il danno da ripercussione post-ischemica, migliorando la funzionalità miocardica²¹. Risultati analoghi, sempre su modelli animali, erano stati ottenuti sia con la liraglutide che con l'exenatide^{21,22}. Gli studi umani per valutare la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari ottenibile con le incretine sono attualmente in corso e i risultati saranno disponibili tra qualche anno. Oggi però sono valutabili le informazioni sugli

eventi avversi verificatisi negli studi clinici di fase 2 e 3 con liraglutide. I dati mostrano una chiara tendenza alla riduzione di incidenza di MACE (eventi cardiovascolari maggiori, comprendenti mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus) di circa il 30% (incidence ratio: 0,73; 95% IC 0,38-1,41) con liraglutide rispetto ai trattamenti attivi (metformina, glimepiride, rosiglitazone, insulina glargine) o a placebo, sebbene non si sia raggiunta la significatività statistica. Il dato di riduzione sembra confermato anche da una recente meta-analisi²³ in cui il rischio di MACE è più basso con gli agonisti del GLP-1 rispetto ai vari farmaci di confronto (odds ratio: 0,74; 95% IC 0,38-1,41), sebbene anche in questo caso non sia stata raggiunta la significatività statistica. Per quanto concerne la sicurezza, sia gli inibitori del DPP-IV che gli analoghi del GLP-1 sono farmaci sicuri, in quanto si associano a un rischio ridotto di eventi ipoglicemici^{3,16,17}. Tuttavia, sebbene il dato sulle ipoglicemie fosse assolutamente confortante, rimaneva una domanda aperta sul rischio di pancreatite acuta associato all'impiego dei farmaci incretinici. Fortunatamente, i dati del monitoraggio AIFA⁸ mostrati dal prof. Sesti, evidenziavano per questi pazienti un rischio a 24 mesi di 0,13 casi/1000 persone anno, un valore persino più basso di quello atteso per la popolazione generale con diabete.

L'ultimo aspetto considerato è stata la tollerabilità degli analo-

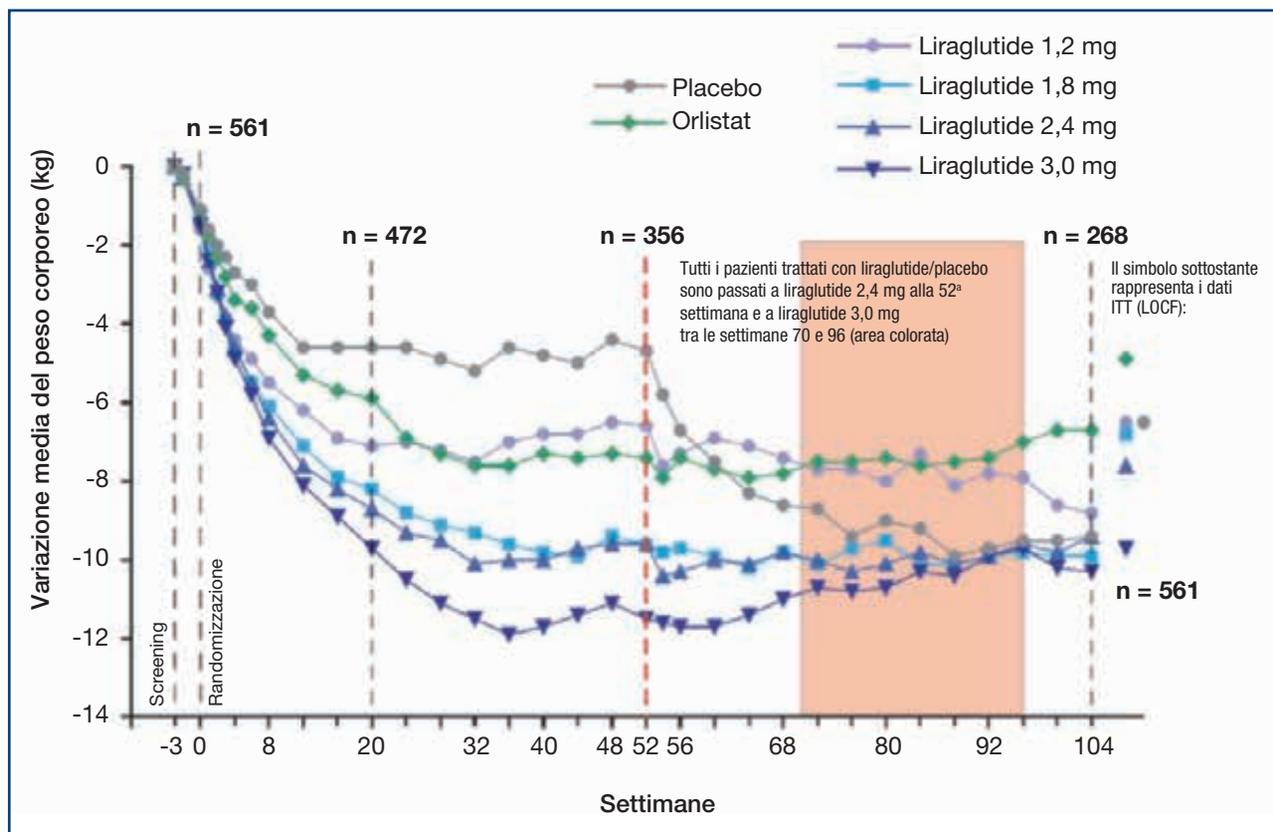


Figura 3.

Liraglutide e riduzione del peso corporeo in soggetti obesi senza diabete (da Astrup et al., 2011, mod.)

ghi del GLP-1 e degli inibitori del DPP-IV. Gli analoghi del GLP-1 presentano come principale effetto collaterale la nausea che, all'inizio della terapia, riguarda fino a due pazienti su tre in base al trattamento antidiabetico concomitante. Tuttavia, i sintomi scompaiono dopo poche settimane di trattamento, quando la titolazione della dose è completata. Inoltre, con liraglutide il problema sembra meno frequente rispetto a exenatide, in virtù delle sue proprietà farmacocinetiche che determinano concentrazioni di farmaco più stabili con nausea più transitorie⁹.

In sostanza, dopo poche settimane di trattamento, risolta la nausea, la tollerabilità tra gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-IV può essere considerata sovrapponibile. Ma, come evidenziato dal prof. Consoli, un problema rimane ed è la via di somministrazione: un farmaco per via iniettabile potrebbe associarsi a maggiori problemi di compliance rispetto a un farmaco orale. Inoltre, l'iniezione potrebbe risultare in un peggioramento della qualità di vita. Su questo tema, tuttavia, gli altri due speaker hanno sottolineato come i dati esistenti siano riferiti al trattamento con insulina, e quindi a fattori più legati all'aumento della frequenza dell'autocontrollo glicemico, alle restrizioni alimentari, alla paura dell'ipoglicemia, cioè a fattori non strettamente connessi con la paura dell'ago e che non rappresentano aspetti problematici del trattamento con analoghi del GLP-1²⁴. In aggiunta, uno studio di confronto tra liraglutide e glimepiride che includeva misure di qualità di vita aveva mostrato risultati significativamente più positivi per liraglutide²⁵,

dimostrando forse che la paura dell'iniezione non è un aspetto rilevante del trattamento con questa tipologia di farmaci.

In conclusione, il trattamento con i farmaci incretino-mimetici rappresenta una nuova opportunità di portare a target metabolico i pazienti con diabete di tipo 2 in modo efficace e sicuro. La scelta della molecola più appropriata dovrà essere fatta sulla base non solo della riduzione desiderata di HbA_{1c}, ma anche tenendo presente la possibilità di sfruttare gli effetti extrapancreatici associati all'utilizzo di questi farmaci (Tab. I). L'approccio ideale alla cura del diabete deve essere "globale" e mirare al raggiungimento di target congiunti, quali il target metabolico

Tabella I. Bilancio complessivo del trattamento con analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-IV.

| AZIONE | AGONISTI DEL GLP-1 | INIBITORI DEL DPP-IV |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|
| Riduzione HbA _{1c} | ++ | + |
| Riduzione peso corporeo | +++ | +/= |
| Sicurezza | ++ | ++ |
| Aderenza al trattamento | ++ | +++ |
| Tollerabilità | ++ | ++ |

in assenza di ipoglicemie. In molti pazienti con diabete di tipo 2 anche la riduzione del peso corporeo può rappresentare una strategia di cura essenziale per il miglioramento complessivo del quadro clinico.

Bibliografia

- 1 Nicolucci A, Rossi MC. *Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes*. Acta Biomed 2008;79:184-91.
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 3 Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. *Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis*. Diabetes Obes Metab 2012 [Epub ahead of print].
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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, cross-over study*. Curr Med Res Opin 2008;24:2943-52.
- 7 Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al. *Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database*. Diabetes Care 2010;33:1759-65.
- 8 AIFA. *Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori annali*. <http://anti-diabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf>
- 9 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.
- 10 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, 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;3:84-90.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. *Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide*. Int J Obes (Lond) 2011 [Epub ahead of print].
- 16 Seck T, Nauck M, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. *Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study*. Int J Clin Pract 2010;64:562-76.
- 17 Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30:1608-10.
- 18 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.
- 19 Mannucci E, Dicembrini I. *Incretin-based therapies and cardiovascular risk*. Curr Med Res Opin 2012;28:715-21.
- 20 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.
- 21 Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. *GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice*. Diabetes 2009;58:975-83.
- 22 Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, et al. *Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. Eur Heart J 2011 [Epub ahead of print]
- 23 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.
- 24 Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, et al.; QuoLiTy Study Group. *Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:45-53.
- 25 Bode BW, Testa MA, Magwire M, et al.; LEAD-3 Study Group. *Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2010;12:604-12.

La terapia del diabete: tra temi tradizionali e approcci innovativi

*XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia,
Torino 24 maggio 2012*

**Maria Chiara Rossi
Antonio Nicolucci**

Dipartimento di Farmacologia Clinica
ed Epidemiologia, Consorzio Mario
Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Nonostante l'evoluzione continua dell'approccio terapeutico alla cura del diabete, l'insulina resta un cardine del trattamento del diabete sia tipo 1 che tipo 2. Ma, alla luce delle nuove evidenze scientifiche, quali possono essere considerati a oggi gli obiettivi raggiunti, i problemi attuali e le prospettive future della terapia insulinica? È su questi temi che si sono concentrati gli interventi di tre esperti nell'ambito di un interessante simposio tenutosi a Torino il 24 maggio 2012, durante il XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia.

Ipoglicemia: suscettibilità e vulnerabilità

Il prof. Salvatore Caputo, dirigente medico dell'Unità di Diabetologia del Policlinico Gemelli di Roma, ha aperto la sessione con una relazione sui concetti di "suscettibilità" e "vulnerabilità" del paziente trattato con insulina.

In primo luogo, la suscettibilità all'ipoglicemia è diversa nei due tipi di diabete: i dati disponibili ci mostrano che sia nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2 il tasso di episodi ipoglicemici può variare notevolmente in base al setting assistenziale, ai trattamenti farmacologici e alle caratteristiche dei pazienti. In generale, però si osserva che le ipoglicemie hanno un impatto maggiore nel tipo 1 che nel tipo 2, anche quando insulino-trattato (Fig. 1). Inoltre, emerge anche come spesso nei trial clinici, ove la popolazione è più selezionata, con diabete meno severo ed età meno avanzata, le incidenze siano sottostimate rispetto ai contesti osservazionali di normale pratica clinica.

Altro aspetto rilevante è che, sia nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2, è un piccolo sottogruppo di pazienti a essere principalmente esposto all'ipoglicemia, spesso con episodi ricorrenti. Ad esempio, in uno studio su 1076 pazienti con diabete tipo 1, a fronte di un tasso complessivo di 1,3 eventi/anno/paziente, il 36,7% dei pazienti aveva presentato almeno un episodio, ma il 5% del campione giustificava il 54% degli episodi¹. Analogamente, in uno studio sul diabete tipo 2, a fronte di un'incidenza di 0,44 eventi/anno/paziente, il 16,5% dei pazienti aveva riportato almeno un episodio, ma oltre la metà di questi aveva avuto episodi ripetuti².

Lo *UK Hypoglycaemia Study*³ aveva evidenziato una chiara associazione, sia nel tipo 1 che tipo 2, tra durata di malattia e incidenza di ipoglicemia severa: nel diabete tipo 1 l'incidenza era infatti pari a 3,2 eventi/paziente/anno nei soggetti con durata superiore a 15 anni e a 1,1 in quelli con durata inferiore a 5 anni; nel diabete tipo 2 insulino-trattato, le incidenze erano rispettivamente di 0,7 e 0,1 eventi/paziente/anno. La durata di malattia aumenta il tasso di eventi in quanto è alla base della "autonomic failure", fenomeno fisiopatologico i cui meccanismi non sono stati ancora del tutto compresi. Infatti, dopo tanti anni di malattia il paziente perde parte della risposta controregolatoria del glucagone in presenza di bassi livelli glicemici ed elevata concentrazione di insulina e registra un deficit parziale di secrezione dell'adrenalina in risposta all'ipoglicemia. Ciò si traduce in una percezione alterata dell'ipoglicemia che espone il paziente al rischio di episodi ricorrenti.

La relazione tra alterata percezione dei sintomi e incidenza di ipoglicemia grave è stata documentata sia nel diabete tipo 1 adulto e infanto-giovanile che nel tipo 2 insulino-trattato⁴⁻⁶: nei soggetti con deficit autonomico l'incidenza di ipoglicemia severa è da 2 a 16 volte più elevata rispetto ai soggetti con percezione normale.

CORRISPONDENZA

MARIA CHIARA ROSSI
mrossi@negrisud.it

ANTONIO NICOLUCCI
nicolucci@negrisud.it

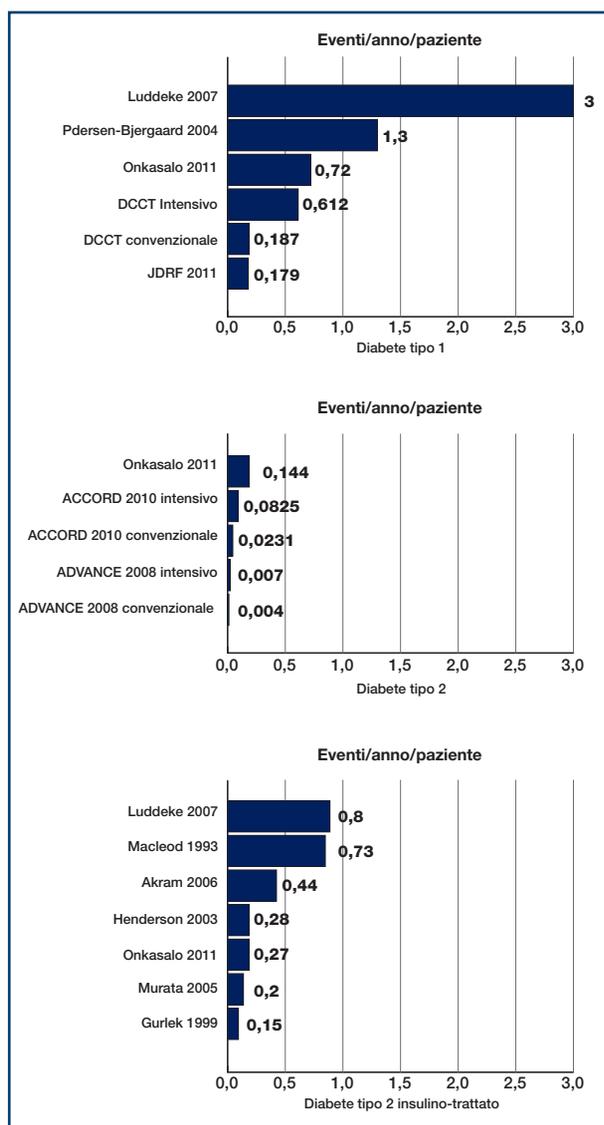


Figura 1. Incidenza di ipoglicemia nel diabete tipo 1 e 2. Summary dei dati della letteratura.

Ma il rischio di ipoglicemie è risultato associato anche ai livelli di HbA_{1c} : nel diabete tipo 1, il rischio relativo di ipoglicemia grave fra il quartile con l' HbA_{1c} più bassa e il quartile con l' HbA_{1c} più alta è di 1,4¹. Dallo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) sul diabete tipo 2 emerge invece un quadro opposto: sono i livelli di HbA_{1c} più elevati ad associarsi a una maggiore incidenza di ipoglicemie, specie nel gruppo standard⁷. Questo dato apparentemente contrastante nasconde il messaggio comune della necessità di curare con appropriatezza i nostri pazienti, con approcci aggressivi che mirino al target glicemico senza minare la sicurezza.

Il *Fremantle Diabetes Study*⁸ ha infine tirato le somme sui principali correlati di un rischio aumentato di ipoglicemia. Lo studio ha confermato il ruolo della durata di malattia e del trattamento insulinico, dei livelli elevati di HbA_{1c} , della neuropatia e degli

episodi ipoglicemici pregressi, ma ha anche identificato come fattori di rischio estremamente importanti la riduzione del filtrato glomerulare, il numero di farmaci cronici concomitanti e il livello di istruzione.

Nonostante l'incremento delle conoscenze sull'argomento, il problema delle ipoglicemie è, quindi, ancora un aspetto critico dell'approccio al diabete. Da una parte, dati statunitensi sul diabete infanto-giovanile ci dicono che l'accesso al pronto soccorso per ipoglicemie severe si è ridotto di circa 10 punti dal 2001 al 2008⁹, ma dati tedeschi ci mostrano un trend opposto per il diabete nell'adulto, con un raddoppio di incidenza da 11,5 al 23,4 eventi/paziente/anno nel diabete tipo 1 e da 18,5 a 32,6 eventi/paziente/anno per il diabete tipo 2 negli anni dal 2007 al 2010¹⁰. Questo trend negativo può essere spiegato alla luce del cambiamento del profilo clinico del paziente diabetico che si è registrato negli ultimi anni: oggi, infatti, esiste una maggiore prevalenza di insufficienza renale cronica, di comorbidità e assunzione concomitante di più farmaci. Un'aumentata predisposizione alle ipoglicemie diventa quindi un marker di maggiore "vulnerabilità" del paziente che spesso è sovra-trattato per le diverse patologie concomitanti. Questa interpretazione è supportata dai dati dello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*) che evidenziano come i pazienti con ipoglicemie abbiano anche più frequentemente non solo deterioramento cognitivo e complicanze cardiovascolari, ma anche patologie non strettamente connesse al diabete, quali malattie respiratorie, gastrointestinali e persino dermatologiche¹¹. Combattere l'ipoglicemia rappresenta pertanto una sfida cruciale, visto il suo impatto negativo sulla progressione della malattia diabetica e sulla qualità di vita del paziente¹². Ma l'ipoglicemia ha anche un forte impatto economico: ipoglicemia severa può infatti voler dire ricovero, perdita di produttività e maggior consumo di strisce per l'autocontrollo glicemico¹³. Le nuove terapie insuliniche dovranno quindi minimizzare questo problema per ridurre significativamente il suo impatto clinico e sociale.

Diabete e gravidanza: gli analoghi dell'insulina

Nella seconda parte del simposio, la prof. Elisabeth Mathiesen, dal *Copenhagen Center for Pregnant Women with Diabetes*, ha focalizzato l'attenzione sul trattamento insulinico nelle donne in gravidanza. Il diabete in gravidanza si associa a outcome negativi, con prevalenze simili nei due tipi di diabete, quali ad esempio mortalità perinatale che riguarda il 3,2% dei casi, malformazioni che interessano più del 4% delle donne, parto pre-termine nel 37% dei casi e macrosomia fino al 50% dei casi. Il rischio di questi outcome negativi è da 2 a 5 volte maggiore nelle donne con diabete rispetto a quelle senza diabete¹⁴. Poiché le malformazioni fetali si instaurano fin dalle prime settimane di gravidanza, è importante perseguire uno stretto controllo metabolico fin dall'inizio della gestazione. La supplementazione con acido folico può essere un fattore di prevenzione, ma è importante soprattutto controllare fin da subito i livelli di glicemia. Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, sono le elevate concentrazioni di gluco-

sio che, attraverso l'induzione di una serie di alterazioni quali un aumento del metabolismo, ridotta ossigenazione dei tessuti, produzione di acido lattico, stimolazione dell'eritropoietina e cardiomegalia, possono determinare un aumento della mortalità perinatale¹⁵. Inoltre, si stima che per ogni unità percentuale di HbA_{1c} in più il rischio di malformazioni raddoppi. Per quanto riguarda i parti pre-termine, è stata documentata un'associazione tra questo outcome e livelli di HbA_{1c} del primo trimestre: nelle pazienti con valori sopra 7% la frequenza può raggiungere il 60% dei casi¹⁶. Anche la macrosomia è riconosciuta come una delle principali complicanze dell'iperglicemia gravidica. I bambini macrosomici presentano crescita aumentata di tutti i tessuti e un aumento di probabilità di distocia di spalla¹⁵.

Date queste premesse, quali sono i target da raggiungere nelle donne con diabete in gravidanza? Secondo le linee guida dell'*American Diabetes Association* (ADA)¹⁷ bisogna perseguire i seguenti obiettivi:

- glicemia a digiuno: 3,5-5,5 mmol/L (63-99 mg/dl);
- glicemia post-prandiale: < 7 mmol/L (< 126 mg/dl);
- HbA_{1c} < 6%.
- evitare le ipoglicemie severe.

Su quest'ultimo punto è importante soffermarsi, in quanto anche l'ipoglicemia si associa a un aumentato rischio di malformazioni, parto pre-termine, aborto e macrosomia. Inoltre, anche l'ipoglicemia va combattuta fin dalle prime fasi della gravidanza: uno studio ha documentato come le ipoglicemie severe, che hanno interessato complessivamente il 45% delle gestanti, siano state registrate con maggiore frequenza entro le prime 16 settimane di gestazione¹⁸.

Un adeguato trattamento insulinico è quindi alla base della salute della donna e del neonato ed è importante conoscere le opzioni terapeutiche oggi disponibili. La prof. Mathiesen ha quindi focalizzato l'attenzione sui risultati di due trial clinici, uno incentrato sul confronto tra insulina aspart e insulina regolare e l'altro sul confronto tra detemir e NPH (*Neutral protamine Hagedorn*). In entrambi gli studi sono stati valutati gli effetti degli analoghi dell'insulina rispetto alle insuline di confronto sul controllo metabolico, sulla glicemia a digiuno, sulle ipoglicemie e sugli outcome materno-fetali.

Nel primo studio¹⁹, in aperto, multicentrico, a gruppi paralleli, 322 donne con diabete tipo 1 gravide o che stavano pianificando una gravidanza sono state randomizzate ad assumere insulina aspart o insulina regolare ai pasti. A parità di livelli di HbA_{1c}, i livelli di glicemia post-prandiale alla fine del primo e del terzo trimestre sono risultati più favorevoli con aspart che con regolare; inoltre, l'incidenza di ipoglicemia è stata pari rispettivamente a 1,4 vs. 2,1 episodi/paziente/anno, con una riduzione relativa del rischio del 28% a favore di aspart. Con aspart, la probabilità di ipoglicemie notturne è stata del 52% più bassa che con regolare e la probabilità di outcome materno-fetale sfavorevole (ipoglicemia severa, aborto, malformazioni, parto pre-termine) è stata più bassa del 30%.

Nel secondo trial, attualmente in fase di pubblicazione, 310 donne con diabete tipo 1 gravide o che stavano pianificando una gravidanza sono state randomizzate al trattamento con detemir

o con NPH come insulina basale. Come nello studio precedente, l'efficacia sul controllo metabolico è stata simile nei due bracci, ma l'uso di detemir ha determinato vantaggi significativi sui valori di glicemia a digiuno e una ridotta frequenza di ipoglicemie (16 vs. 21%). Inoltre per quello che riguarda gli eventi avversi materni e fetali registrati nello studio, non ci sono state differenze significative tra gli eventi verificatisi nelle pazienti trattate con l'NPH e quelle trattate con insulina detemir.

L'insulina aspart rispetto all'insulina umana è risultata anche associata a una ridotta frequenza di parti pre-termine (20 vs. 27%) e di macrosomia (46 vs. 54%)²⁰.

La prof. Mathiesen suggerisce che di fronte alla necessità di stretto controllo glicemico nel diabete in gravidanza, gli analoghi dell'insulina possono rappresentare una valida opzione terapeutica. Oltre a glargine e lispro per le quali esistono dati osservazionali, i due trial proposti mostrano che insulina aspart può essere utile in virtù dei risultati sulla glicemia post-prandiale, mentre detemir è una valida possibilità per il suo effetto sulla glicemia a digiuno e che entrambe si associano a un basso tasso di ipoglicemie (Fig. 2).

Nuove acquisizioni e recenti sviluppi

Nell'ultima parte del simposio, il prof. Francesco Giorgino, professore ordinario di endocrinologia e malattie metaboliche all'Università di Bari, ha affrontato il tema dell'innovazione nella terapia insulinica.

Il primo punto stressato è stato il cambiamento nelle modalità di utilizzo dell'insulina, non più inserita in schemi rigidi di basale e rapida prescritti in una fase avanzata di malattia, ma utilizzata più precocemente, anche per periodi transitori, quando è necessario un approccio aggressivo per il recupero tempestivo di un buon controllo metabolico. Inoltre, l'ultima versione del documento di consenso *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)/ADA sul trattamento del diabete²¹, mostra un utilizzo molto più flessibile dell'insulina rispetto al passato: non necessariamente uno schema rigido di basal:bolus, dunque; l'algoritmo prevede infatti, dopo il fallimento degli ipoglicemizanti orali, l'aggiunta di una iniezione di basale da sola, per passare a schemi con 1, 2 o 3 iniezioni prandiali, in base alle necessità del paziente. In questa flessibilità, anche le preparazioni premiscelate, seppure associate a profili glicemici meno fisiologici, rappresentano un'opzione, specie per i pazienti in cui è necessario ridurre la complessità del piano terapeutico e il numero di somministrazioni. Il documento ricorda anche come qualsiasi prescrizione di insulina vada associata ad un adeguato programma educativo che includa indicazioni su come effettuare e utilizzare i dati dell'autocontrollo glicemico, come riconoscere e gestire le ipoglicemie e consigli sulla dieta.

Gli aspetti da tenere sotto controllo con la terapia insulinica sono l'aumento di peso corporeo e le ipoglicemie. Per quanto riguarda l'aumento di peso, è stato dimostrato che l'approccio treat-to-target basato sull'aggiunta di un'iniezione di insulina basale al trattamento con ipoglicemizanti orali determina un minore au-

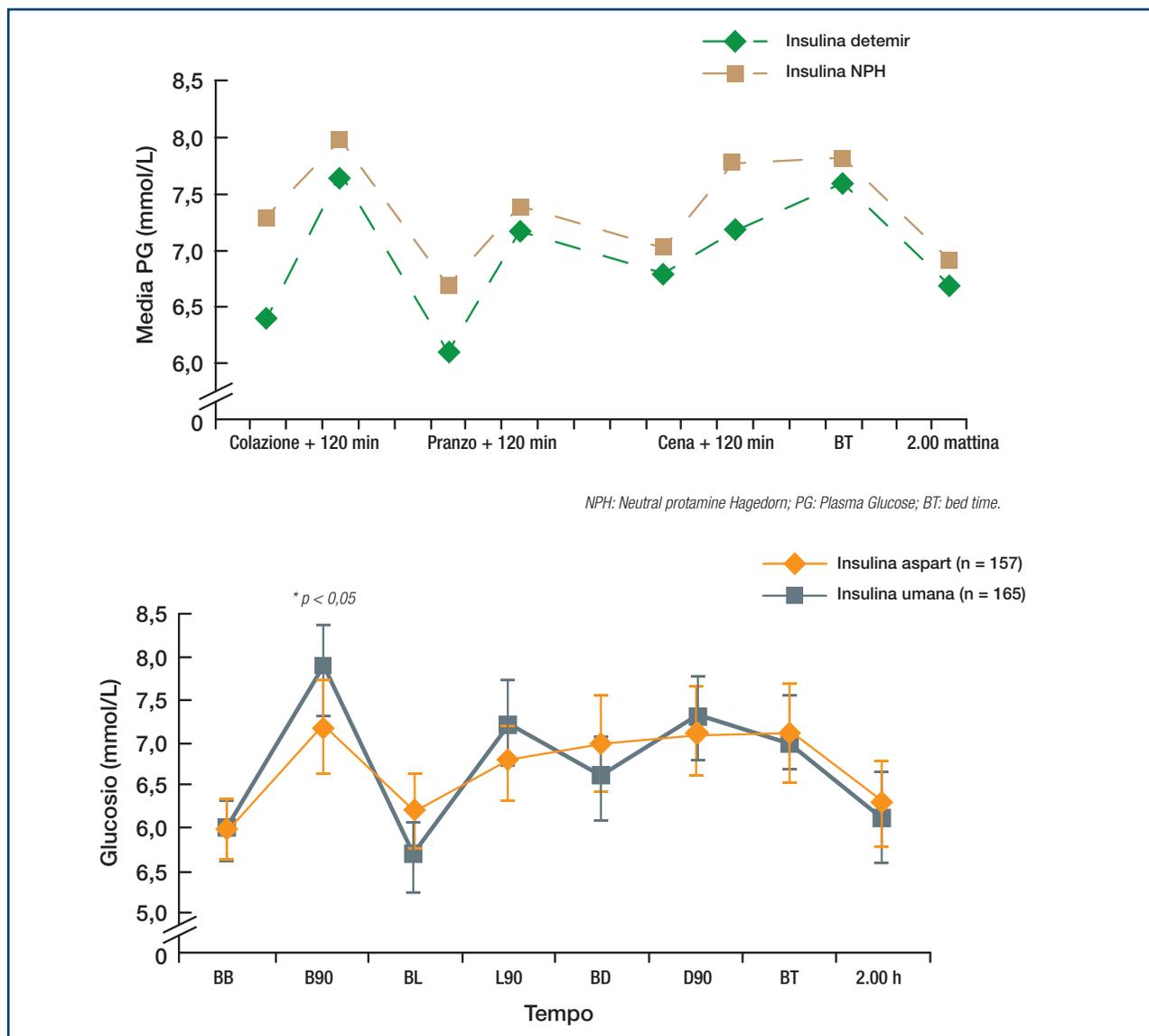


Figura 2.

Utilizzo di analoghi rapidi e lenti dell'insulina in gravidanza: i dati della prof. Mathiesen.

mento di peso rispetto all'aggiunta di insulina prandiale, con risultati soddisfacenti sul controllo metabolico, la glicemia a digiuno e l'incidenza di ipoglicemie²².

Per quanto riguarda le ipoglicemie, una nuova insulina basale recentemente sviluppata, l'insulina degludec²³⁻²⁵, sembra aprire la strada a scenari di elevata sicurezza del trattamento. La struttura chimica della molecola è responsabile del suo peculiare 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. Lo steady state di concentrazione nelle 24 ore viene raggiunto dopo 2-3 giorni di somministrazione²⁶. Oltre alla maggiore durata d'azione, studi di confronto, utilizzando la tecnica del clamp, tra insulina glargine e degludec hanno mostrato per quest'ultima una variabilità del profilo d'azione quattro volte minore ($AUC_{GIR,0-24h,SS}$, CV 20% vs. 82%)²⁷.

Due recenti studi hanno vagliato l'utilizzo di degludec nel diabete tipo 2. Nel primo²⁸ è stata testata la possibilità di somministrare degludec in qualsiasi momento della giornata, a intervalli flessibili di orario compresi tra 8 e 40 ore, rispetto a degludec o glargine somministrati sempre alla stessa ora. Il confronto tra i tre bracci ha mostrato riduzioni analoghe di HbA_{1c} e risultati migliori per i due gruppi trattati con degludec per quanto riguarda i livelli di glicemia a digiuno e il tasso di ipoglicemie notturne. Il messaggio di fondo di questo trial è, quindi, che degludec in virtù della stabilità di concentrazione può essere somministrata in qualsiasi momento e con grande libertà per il paziente.

Nel secondo studio²⁹, i pazienti trattati con ipoglicemizanti orali sono stati randomizzati ad associare glargine o degludec. Dopo 1 anno, i livelli di HbA_{1c} si erano ridotti dell'1,1% con degludec e dell'1,2% con glargine, confermando la non-inferiorità della nuova insulina rispetto a glargine. Il tasso di ipoglicemie è stato

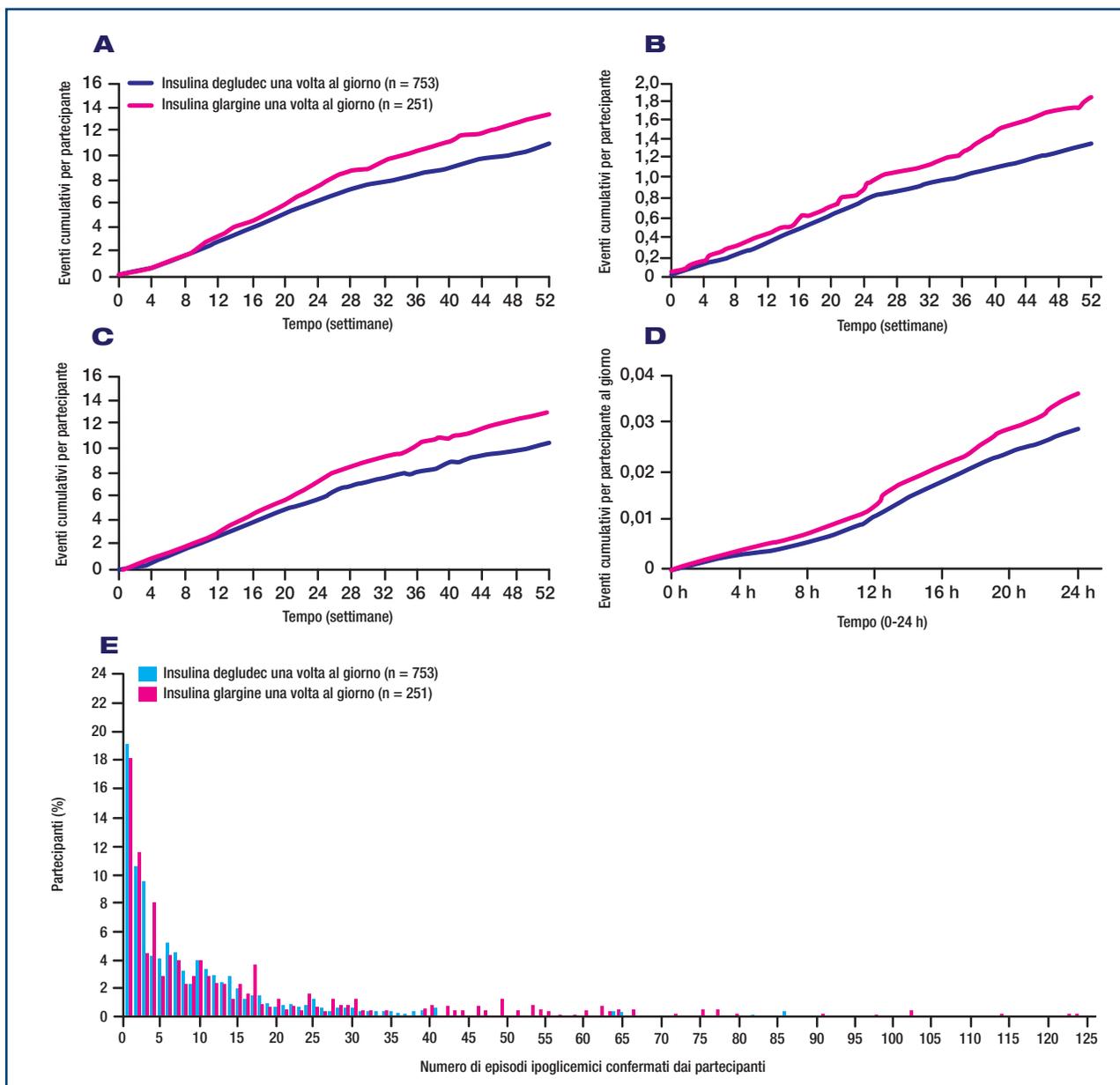


Figura 3.

Confronto tra degludec e glargine sull'incidenza di ipoglicemie. Risultati del BEGIN Basal-Bolus type 2 trial. A. Episodi totali di ipoglicemia confermata. B. Episodi di ipoglicemia notturna. C. Episodi di ipoglicemia diurna. D. Numero cumulativo di episodi di ipoglicemia per partecipante nelle 24 ore. E. Distribuzione degli episodi di ipoglicemia confermata (da Gaber et al., 2012, mod.)²⁹.

più basso con degludec che con glargine (11,1 vs. 13,6 episodi/paziente/anno; $p = 0,0359$), così come il tasso di ipoglicemie notturne (1,4 vs. 1,8 episodi/paziente/anno; $p = 0,0399$) (Fig. 3). In sostanza, anche il prof. Giordano ha ribadito quanto sia complesso e articolato l'intervento terapeutico per la cura del diabete; è quindi fondamentale conoscere fino in fondo gli strumenti a disposizione del clinico e del paziente per controllare l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno e quella post-prandiale, per evitare le ipoglicemie e per ridurre la variabilità glicemica. L'intervento terapeutico va calibrato sulle esigenze e le capacità del paziente, che deve

essere adeguatamente educato al corretto utilizzo di farmaci e device, per raggiungere gli obiettivi di cura nel modo più fisiologico, efficace e sicuro possibile.

Bibliografia

- 1 Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. *Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection*. Diabetes Metab Res Rev 2004;20:479-86.
- 2 Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, et al. *Frequency and*

- risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2006;23:750-6.
- ³ UK Hypoglycaemia Study Group. *Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration.* *Diabetologia* 2007;50:1140-7.
 - ⁴ Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, et al. *Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes.* *Diabet Med* 2008;25:501-4.
 - ⁵ Ly TT, Gallego PH, Davis EA, et al. *Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 2009;32:1802-6.
 - ⁶ Schopman JE, Geddes J, Frier BM. *Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes.* *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:64-8.
 - ⁷ Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al.; ACCORD Investigators. *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.
 - ⁸ Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. *Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2240-7.
 - ⁹ O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, et al. *Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009.* *Diabetes Care* 2011;34:2379-80.
 - ¹⁰ Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. *Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study.* *Diabetes Care* 2012;35:972-5.
 - ¹¹ 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.
 - ¹² Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, et al. *Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study.* *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:86.
 - ¹³ Brod M, Christensen T, Thomsen TL, et al. *The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management.* *Value Health* 2011;14:665-71.
 - ¹⁴ Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. *Therapeutic management of type 1 diabetes before and during pregnancy.* *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:779-86.
 - ¹⁵ Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. *Stillbirth in diabetic pregnancies.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:105-11.
 - ¹⁶ Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. *Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes.* *J Diabetes Complications* 2008;22:297-302.
 - ¹⁷ *Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care.* *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S1-2.
 - ¹⁸ Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. *Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control.* *Diabetes Care* 2008;31:9-14.
 - ¹⁹ Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al.; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. *Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women.* *Diabetes Care* 2007;30:771-6.
 - ²⁰ Hod M, Damm P, Kaaja R, et al.; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. *Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects.* *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-7.
 - ²¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
 - ²² 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.
 - ²³ 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.
 - ²⁴ 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-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial.* *Diabetes Care* 2011;34:669-74.
 - ²⁵ 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.
 - ²⁶ Heise T, Nosek L, Coester HV, et al. *Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec.* *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):A259 (abstract 1013-P).
 - ²⁷ Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes.* *Diabetes Obes Metab* 2012 May 17. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x.
 - ²⁸ Meneghini L, Atkin SL, Bain S, et al. *Flexible once-daily dosing of insulin degludec does not compromise glycemic control or safety compared to insulin glargine given once daily at the same time each day in people with type 2 diabetes.* *Diabetes* 2011;60(Suppl 1):LB10 (abstract 35-LB).
 - ²⁹ Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with meal-time insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial.* *Lancet* 2012;379:1498-507.

Liraglutide ed effetti cardiovascolari: i risultati dei trial clinici

Edoardo Mannucci

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

La prevenzione delle malattie cardiovascolari è uno degli obiettivi principali del trattamento dell'iperglicemia nel diabete tipo 2. Sebbene i risultati dei trial di intervento siano controversi, la considerazione complessiva dei dati disponibili indica che il miglioramento del controllo metabolico riduce l'incidenza delle malattie cardiovascolari, anche se i suoi effetti sulla mortalità restano incerti¹. Peraltro, singoli farmaci potrebbero avere effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare (oppure determinare rischi al riguardo) anche indipendentemente dal miglioramento della glicemia. Recentemente, la *Food and Drug Administration* statunitense ha emesso nuove linee guida che richiedono che, per tutti i nuovi farmaci, la sicurezza relativa all'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori venga verificata attraverso appositi trial di grandi dimensioni e di lunga durata. Al tempo stesso, i produttori dei farmaci più recenti hanno iniziato a rianalizzare sistematicamente i risultati dei propri studi registrativi, per estrarne le informazioni disponibili sul profilo d'azione cardiovascolare di ciascuna molecola.

Liraglutide nei trial clinici: *pooled analysis* e metaanalisi

La registrazione di un farmaco per il diabete richiede oggi l'esecuzione di un numero piuttosto elevato di trial di discrete dimensioni, che coinvolgano diverse migliaia di pazienti per alcuni mesi. Naturalmente, l'obiettivo principale di questi studi è quello di verificare l'effetto del farmaco sul controllo metabolico (tipicamente espresso dalle variazioni di emoglobina glicata) e non sul rischio cardiovascolare. Comunque, in qualsiasi trial randomizzato si devono segnalare anche tutti gli eventi avversi e in particolare quelli seri (cioè, che comportino rischio di vita o ospedalizzazione). Tra gli eventi avversi vengono inevitabilmente segnalati anche gli eventi cardiovascolari maggiori, che sono quindi disponibili per l'analisi. I singoli casi identificati in base alle segnalazioni degli sperimentatori possono quindi essere successivamente verificati (in termini tecnici, aggiudicati) sulla base della documentazione clinica. I risultati dei singoli trial con una molecola possono essere quindi combinati tra loro in un'analisi congiunta (*pooled analysis*) per ottenere una stima di rischio cardiovascolare.

Nel caso di liraglutide, questa *pooled analysis*, effettuata qualche mese fa, ha compreso 15 trial per un totale di 4257 pazienti a liraglutide e 2381 nei gruppi di controllo (placebo o altri farmaci attivi)². Il risultato sugli eventi cardiovascolari ha mostrato una tendenziale riduzione, pari a quasi il 30%, che non raggiungeva la significatività statistica a causa del numero limitato di eventi osservati (Fig. 1). È interessante osservare che il risultato era indipendente dalla definizione (più ampia o più restrittiva) utilizzata per gli eventi cardiovascolari maggiori. Un approccio alternativo è quello di ricorrere alle meta-analisi di trial pubblicati, che ripostano gli eventi cardiovascolari maggiori tra gli eventi avversi. Rispetto all'approccio precedente, questo modo di proteggere ha il vantaggio di poter combinare in una sola azienda trial sponsorizzati da aziende diverse o condotti in maniera indipendente da organismi accademici; ciò significa, nel caso specifico, poter combinare i trial con exenatide e quelli con liraglutide, in maniera da ottenere una numerosità maggiore. Lo svantaggio delle meta-analisi, che non si basano su dati relativi ai singoli pazienti ma impiegano soltanto risultati sintetici per ciascun trial, è che resta ignoto il momento in cui i singoli eventi si sono verificati nel corso del trial, riducendo la sensibilità del sistema. La più ampia meta-analisi disponibile a oggi sugli agonisti

CORRISPONDENZA

EDOARDO MANNUCCI
edoardo.mannucci@unifi.it

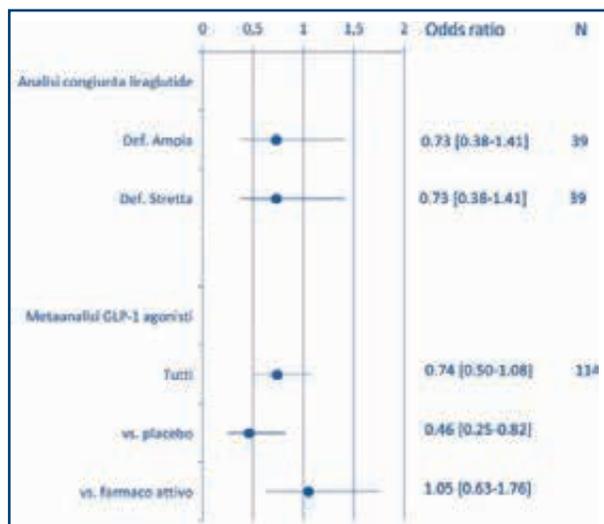


Figura 1.

Analisi congiunta (*pooled analysis*) per liraglutide e meta-analisi per gli agonisti GLP-1. Odds Ratio (con intervallo di confidenza al 95%) per gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai gruppi di controllo (N = numero di eventi nell'analisi).

recettoriali del GLP-1³ fornisce dati sul rischio cardiovascolare non molto diversi da quelli visti in precedenza per la sola liraglutide, con una riduzione tendenziale del rischio cardiovascolare che non raggiunge la significatività statistica (Fig. 1). Una riduzione significativa del rischio si osserva per i trial contro placebo, ma non contro farmaci attivi.

Complessivamente, i risultati dei trial clinici a oggi disponibili sono incoraggianti, ma non conclusivi. Bisogna peraltro considerare che il numero di eventi cardiovascolari registrati a oggi negli studi è ancora piuttosto limitato; inoltre, la durata dei trial (nella maggior parte dei casi, 6-12 mesi) è inadeguata per verificare gli effetti della terapia sulle malattie cardiovascolari. Un quadro definitivo dell'azione della liraglutide sul rischio cardiovascolare si potrà avere solo tra qualche anno, quando saranno disponibili i risultati dello studio LEADER, che verifica l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori con il farmaco e con il placebo su oltre 9000 pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio. Lo studio, che ha recentemente concluso con successo la fase di reclutamento, si trova adesso nella fase di follow-up.

Gli effetti di liraglutide sui fattori di rischio cardiovascolare

Liraglutide è un agente assai efficace per la riduzione della glicemia. Gli studi controllati hanno mostrato che il farmaco riduce l'emoglobina glicata in misura superiore a sulfaniluree, tiazolidinedioni e inibitori della DPP-4, con un'efficacia analoga all'insulina⁴. Nel lungo termine, il miglioramento del controllo glicometabolico dovrebbe portare a una riduzione dell'incidenza delle malattie cardiovascolari, secondo la lezione dei grandi trial¹. Rispetto ad altri farmaci ancor oggi utilizzati nella cura del diabete

tipo 2, la liraglutide ha il vantaggio di non provocare ipoglicemia, evitando i rischi associati sul piano cardiovascolare.

L'azione di liraglutide non si limita al controllo glicemico, ma coinvolge anche altri fattori di rischio cardiovascolare (Tab. I). La riduzione di peso corporeo che si osserva durante il trattamento con agonisti del GLP-1 è ormai fenomeno ben noto⁵. Essendo l'eccesso ponderale associato a un aumento dell'incidenza delle malattie cardiovascolari, dalla sua riduzione ci si attende un beneficio prognostico. Il miglioramento del quadro lipidico che si osserva spesso nei trial clinici con liraglutide è probabilmente secondario, almeno in larga misura alla riduzione del peso corporeo. Il meccanismo alla base della riduzione della pressione arteriosa, che si osserva sin dai primi giorni di trattamento, è invece indipendente dal peso e verosimilmente attribuibile a un effetto diretto del farmaco (tramite l'interazione con i recettori del GLP-1) sulle resistenze vascolari^{6,7}.

Complessivamente, l'effetto di liraglutide sui fattori di rischio cardiovascolare è assai favorevole, tanto da far ritenere probabile una riduzione dell'incidenza degli eventi a lungo termine anche al di là dei benefici del miglioramento del controllo glicemico.

Liraglutide: un farmaco per il cuore e per i vasi?

È noto che i recettori del GLP-1 sono ampiamente rappresentati a livello del miocardio, anche se la loro funzione in questa sede non è ancora perfettamente nota nei dettagli⁷. Studi preliminari nell'uomo hanno mostrato che, nella fase acuta di un infarto miocardico, l'infusione endovenosa di GLP-1 umano, in acuto, riduce l'estensione dell'area ischemica e la gravità del danno funzionale⁸. Sebbene esistano dati sperimentali che suggeriscono che le azioni miocardiche del GLP-1 siano mediate in parte da recettori diversi da quello classico per l'ormone⁹, le evidenze indicano che liraglutide condivide gli stessi effetti cardioprotettivi del GLP-1 umano¹⁰.

A ciò vanno aggiunte le azioni dirette degli agonisti del GLP-1 sui vasi, che comportano il miglioramento della funzione endoteliale e quindi la capacità di vasodilatazione quando aumentino le esigenze metaboliche degli organi irrorati; gli effetti degli agonisti del GLP-1 sulla flogosi e sui processi riparativi a livello delle pareti vascolari sono ancora oggetto di studio.

Il quadro complessivo delle azioni favorevoli di liraglutide sul rischio cardiovascolare, quindi, va molto al di là della semplice riduzione della glicemia e supera anche gli effetti registrabili sui fattori di rischio cardiovascolare (Fig. 2). Da un'azione così com-

Tabella I. Effetti della liraglutide sui fattori di rischio cardiovascolare.

| EFFETTI DIRETTI | EFFETTI MEDIATI DALLA PERDITA DI PESO |
|--|---------------------------------------|
| Riduzione glicemia e HbA _{1c} | Riduzione trigliceridi |
| Riduzione peso corporeo | Aumento colesterolo HDL |
| Riduzione pressione arteriosa | Riduzione colesterolo LDL |

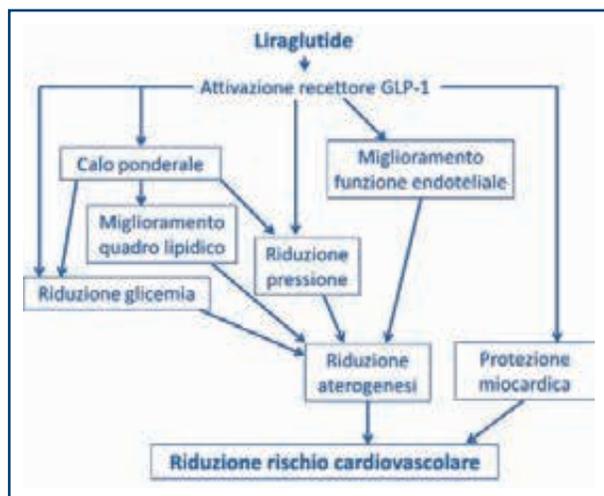


Figura 2. Meccanismi di riduzione del rischio cardiovascolare durante trattamento con liraglutide.

più ci si attendono benefici a lungo termine, che solo i trial in corso, e in particolare lo studio LEADER, potranno confermare.

Le implicazioni cliniche

La prevenzione delle malattie cardiovascolari è uno degli obiettivi principali della terapia del diabete tipo 2. Il miglioramento del controllo glico-metabolico con i trattamenti tradizionali permette di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, ma non di ricondurre il rischio agli stessi livelli delle persone non diabetiche. L'impiego di molecole innovative, che consentono di perseguire obiettivi terapeutici più ambiziosi (cioè, più prossimi alla normoglicemia) senza comportare rischio ipoglicemico, potrebbe modificare la prognosi cardiovascolare del diabete tipo 2; le azioni extraglicemiche di liraglutide hanno un ruolo potenzialmente importante a questo riguardo. I risultati dello studio LEADER, attualmente in corso, permetteranno di verificare se queste promesse si tradurranno in realtà.

Bibliografia

- 1 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- 2 Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, et al. *Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies.* Diab Vasc Dis Res 2011;8:237-40.
- 3 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.
- 4 Gough SC. *Liraglutide: from clinical trials to clinical practice.* Diabetes Obes Metab 2012;14(Suppl 2):33-40.
- 5 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials.* BMJ 2012;344:d7771.
- 6 Lebovitz HE, Banerji MA. *Non-insulin injectable treatments (glucagon-like peptide-1 and its analogs) and cardiovascular disease.* Diabetes Technol Ther 2012;14(Suppl 1):S43-50.
- 7 Vilsbøll T, Garber AJ. *Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide.* Diabetes Obes Metab 2012;14(Suppl 2):41-9.
- 8 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.
- 9 Ban K, Kim KH, Cho CK, et al. *Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor.* Endocrinology 2010;151:1520-31.
- 10 Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. *GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice.* Diabetes 2009;58:975-83.

Risposte ai precedenti questionari n. 1, vol. 12, 2012

Screening e diagnosi del diabete gestazionale: che cosa cambia con le nuove linee guida • A. Di Benedetto

1. Quali sono i cut-off glicemici con l'OGTT 75 g per la diagnosi del diabete gestazionale, scaturiti dalla Consensus internazionale dell'IADPSG?

- a. tempo 0: 95 mg/dl; 60': 140 mg/dl; 120': 120 mg/dl
- b. tempo 0: 92 mg/dl; 60': 180 mg/dl; 120': 153 mg/dl**
- c. tempo 0: 126 mg/dl; 60': 180 mg/dl; 120': 153 mg/dl; 3^a ora: 140 mg/dl
- d. tempo 0: 100 mg/dl; 60': 175 mg/dl; 120': 150 mg/dl; 3^a ora: 135 mg/dl

2. Con l'aggiornamento dei nuovi criteri, lo screening in Italia per il diabete gestazionale, sarà effettuato:

- a. a tutte le donne in gravidanza, alla prima visita, nel primo trimestre
- b. a tutte le donne in gravidanza, alla 24-28^a settimana, con un OGTT 75 g
- c. a tutte le donne in gravidanza, con un minicarico di glucosio con 50 g
- d. solo alle donne con i fattori di rischio per il GDM**

3. Le donne in gravidanza che hanno avuto un pregresso diabete gestazionale, effettuano lo screening per il GDM:

- a. alla 24-28^a settimana con un OGTT 75 g
- b. alla 16-18^a settimana con OGTT 75 g, ripetuto alla 24-28^a settimana, se negativo**
- c. alla prima visita in gravidanza, con la glicemia a digiuno
- d. alla prima visita in gravidanza, con l'HbA_{1c}

4. Le donne con obesità (BMI > 30) devono eseguire lo screening per il GDM:

- a. alla 24-28^a settimana con un OGTT 75 g
- b. alla 16-18^a settimana con OGTT 75 g, ripetuto alla 24-28^a settimana, se negativo**
- c. alla prima visita in gravidanza, con la glicemia a digiuno
- d. alla prima visita in gravidanza, con un OGTT 75 g

Il nodulo tiroideo: istruzioni per l'uso • S. Arena, A. Latina, S. Benvenega

1. Quale di queste affermazioni è esatta relativamente ai noduli tiroidei?

- a. essi sono egualmente frequenti nei due sessi
- b. essi sono egualmente frequenti nei due sessi dai 60 anni in su
- c. essi sono più frequenti nel sesso maschile
- d. essi sono più frequenti nel sesso femminile**

2. Quale di queste caratteristiche ecografiche di un nodulo tiroideo non costituisce motivo di sospetto riguardo alla sua possibile natura maligna?

- a. nodulo confluyente (due o più noduli che confluiscono per formarne uno più grande)**
- b. nodulo ipoecogeno
- c. nodulo a margini poco distinti
- d. nodulo con microcalcificazioni al suo interno

3. Per quale di queste evenienze è indicata la scintigrafia tiroidea?

- a. nodulo in paziente con TSH appena alto, FT4 ai limiti inferiori e anticorpi antitiroide positivi
- b. nodulo in paziente con TSH francamente alto, FT4 francamente bassa e anticorpi antitiroide positivi
- c. nodulo in paziente con TSH basso, FT4 e FT3 ai limiti alti della norma**
- d. nodulo in paziente con TSH, FT4 e FT3 tutti al centro del rispettivo range normale

4. Quale di queste affermazioni, relativamente alla citologia tiroidea (FNAC) eseguita sotto guida ecografica, è falsa?

- a. la FNAC è inadeguata in meno del 10% dei casi
- b. se la FNAC risultasse inadeguata, essa può essere ripetuta
- c. la FNAC consente di differenziare l'adenoma follicolare dal carcinoma follicolare**
- d. il risultato della FNAC è solitamente refertato in cinque classi