

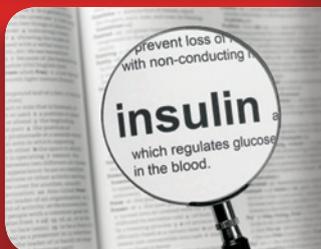


le Monografie degli **Annali** AMD 2016



Focus su:

AUTOMONITORAGGIO E FENOTIPO GLICEMICO NEL DIABETE DI TIPO 2



A. Ceriello, P. Di Bartolo,
G. Lucisano, C. Mazzucchelli,
N. Musacchio, A. Nicolucci,
A. Ozzello, M.C. Rossi

le Monografie
degli **Annali**
AMD 2016

Focus su:

**AUTOMONITORAGGIO
E FENOTIPO GLICEMICO
NEL DIABETE DI TIPO 2**

Board scientifico:

Paolo Di Bartolo (coordinatore),
Antonio Ceriello, Giuseppe Lucisano,
Chiara Mazzucchelli, Nicoletta Musacchio,
Antonio Nicolucci, Alessandro Ozzello,
Maria Chiara Rossi



Data Collection (in ordine alfabetico per città):

Nuzzi Annamaria – Alba, Canale (CN)
Velussi Mario – Aurisina (TS)
Spanu Francesca – Cagliari
Del Buono Andrea – Cellole (CE)
Santantonio Graziano – Civitavecchia (RM)
Magro Giampaolo – Cuneo
Garrapa Gabriella – Fano (PU)
Antenucci Daniela – Lanciano (CH)
Laudato Mario – Maddaloni (CE)
Saitta Giovanni – Messina
Stroppiana Mauro – Nizza Monferrato (AT)
D'Agati Francesco – Palermo
Anichini Roberto – Pescia (PT)
Di Bartolo Paolo – Ravenna
Rastelli Emilio – Riccione (RN)
Leotta Sergio – Roma
Felace Giuseppe – Spilimbergo (PN)
Lalli Carlo – Spoleto (PG)
Tonutti Laura – Udine

Monografia realizzata grazie al contributo non condizionante di:



Copyright 2017: AMD Associazione Medici Diabetologi
Viale Delle Milizie, 96 – 00192 Roma
Tel. 06.700.05.99 – Fax 06.700.04.99
E-mail: segreteria@aemmedi.it
<http://www.aemmedi.it>

La riproduzione dei testi e dei grafici è consentita citando la fonte.

Progetto grafico e realizzazione tecnica Kino – Torino
Stampa Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)
Immagini di copertina: Archivio AMD e Fotolia
Finito di stampare nel mese di febbraio 2017

AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo Nazionale

Presidente: Nicoletta Musacchio (Milano)

Vice Presidente: Domenico Mannino (Reggio Calabria)

Consiglieri: Amodio Botta (Avellino)
Maria Calabrese (Prato)
Francesco Calcaterra (Schio, VI)
Riccardo Candido (Trieste)
Alfonso Gigante (Nuoro)
Giuliana La Penna (Pescara)
Sergio Leotta (Roma)
Antonino Lo Presti (Marsala, TP)
Maria Chantal Ponziani (Novara)

Segretario: Mario Ragonese (Roma)

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Giacomo Guaita (Iglesias)

Fond. AMD Onlus - Fondazione dell'Associazione Medici Diabetologi - Centro Studi e Ricerche Onlus

Consiglio di Amministrazione

Presidente: Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna e Milano)

Consiglieri: Salvatore De Cosmo (San Giovanni Rotondo, FG)
Graziano Di Cianni (Livorno)
Marco Gallo (Torino)
Elisabetta Torlone (Perugia)

Gruppo Annali

Direttore: Paolo Di Bartolo (Ravenna)

Componenti: Antonino Cimino (Brescia)
Danila Fava (Roma)
Gabriele Forlani (Bologna)
Carlo Giorda (Torino)
Chiara Mazzucchelli (Genova)
Alberto Rocca (Monza)

Consulenti esterni: Marina Maggini (Roma), Antonio Nicolucci (Pescara), Maria Chiara Rossi (Pescara)

Responsabile Full Data Circle: Giacomo Vespasiani (San Benedetto del Tronto, AP)

Referente CDN: Domenico Mannino (Reggio Calabria)

CORE SEARCH srl (Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara)

Antonio Nicolucci (Direttore)

Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Marco Scardapane, Giuseppe Prosperini,
Alessandra Di Lelio, Eliseo Serone, Riccarda Memmo, Rosalia Di Lallo, Celeste
Pirozzoli (consulente), Donatella Corrado (consulente).

SOMMARIO

Introduzione	7	Indicatori glicemici per classe di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	27
Obiettivi del progetto	9		
Obiettivi della monografia	9		
Lista delle abbreviazioni	10	1. Frequenza dell'automonitoraggio per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	28
METODI	11	2. Frequenza dell'automonitoraggio per pattern nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	28
1. Selezione dei centri	13	3. Livelli di controllo glicemico per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	29
2. Sviluppo degli indicatori di controllo glicemico	13	4. Livelli di controllo glicemico per pattern nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	30
3. Estrazione dei dati	14	5. Frequenza di ipo- e iperglicemia nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato	31
4. Analisi statistica	14		
1. Campione in studio	14	Commento di <i>Chiara Mazzucchelli</i>	32
2. Classificazione dei valori glicemici	14		
3. Scelta del denominatore per il calcolo degli indicatori	14	Indicatori glicemici per classe di trattamento nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	33
4. Variabili descrittive	16	1. Frequenza dell'automonitoraggio per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	34
5. Classificazione dei gruppi di trattamento	17	2. Frequenza dell'automonitoraggio per pattern nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	34
6. Classi di età	17	3. Livelli di controllo glicemico per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	35
7. Nota metodologica	17	4. Livelli di controllo glicemico per pattern nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	36
RISULTATI	19	5. Frequenza di ipo- e iperglicemia nel diabete di tipo 2 insulino-trattato	37
1. Distribuzione della popolazione per classi di trattamento	21	Commento di <i>Paolo Di Bartolo</i>	38
Distribuzione della popolazione per schema di trattamento (P1)	21		
Distribuzione della popolazione per pattern (P1)	22		
2. Numerosità del campione e disponibilità dei dati	23		
Disponibilità dei dati per schema di trattamento (P1)	23		
Disponibilità dei dati per pattern (P1)	23		
Disponibilità dei dati per pattern (P2)	24		
3. Caratteristiche della popolazione per classi di trattamento	24		
Caratteristiche dei pazienti per schema di trattamento (P1)	24		
Caratteristiche dei pazienti per pattern (P1)	25		

Indicatori glicemici di fenotipizzazione nel diabete di tipo 2	41	2. Indicatori glicemici per classe di età nei pattern più frequenti	47
1. Indicatori di fenotipizzazione (P2) nel diabete di tipo 2	42	Commento di <i>Paolo Di Bartolo e Alessandro Ozzello</i>	52
Commento di <i>Alessandro Ozzello</i>	43		
Indicatori glicemici per classi di età nei pattern di trattamento più frequenti	45	Conclusioni	55
1. Identificazione dei pattern più frequenti	46	APPENDICE	59

INTRODUZIONE

Gli Annali AMD rappresentano uno strumento conoscitivo chiave per la rete dei servizi di diabetologia. Dalla nascita dell'iniziativa nel 2006 fino a oggi sono stati compiuti molti passi avanti nell'identificazione dei principali aspetti dell'assistenza sui quali agire per garantire cure più appropriate. Gli effetti del monitoraggio sistematico della qualità della cura hanno prodotto in pochi anni miglioramenti evidenti sia in termini di processi sia di outcome clinici.

Per potenziare ulteriormente l'efficacia dell'iniziativa Annali, AMD intende coinvolgere nei prossimi anni i centri partecipanti in un uso sempre più intensivo dei dati della normale pratica clinica.

Uno dei primi passi in questo senso, data la indiscutibile rilevanza clinica, dovrà riguardare l'analisi dei valori glicemici. Per ottimizzare l'efficacia dei trattamenti e in un'ottica di terapia personalizzata, sarà fondamentale poter esplorare in maniera più approfondita i valori di glicemia a digiuno e postprandiale che caratterizzano la popolazione con diabete seguita dai centri e identificare nuovi potenziali indicatori di appropriatezza terapeutica.

D'altra parte la cura centrata sulla persona rappresenta una delle sfide più rilevanti della nostra pratica clinica. La fenotipizzazione permette di identificare il miglior trattamento possibile per le esigenze del paziente ed è fondamentale per il successo della cura.

Molte società scientifiche (IDF, ADA, EASD e AMD) hanno proposto algoritmi terapeutici per adjuvare la fenotipizzazione del paziente. Oltre alla valutazione della fragilità, l'altro elemento fondamentale messo in gioco nella scelta della terapia più appropriata è la valutazione di quale delle due dimensioni del controllo glicemico, ovvero la glicemia a digiuno e/o postprandiale, debba essere considerata il principale obiettivo della terapia. L'automonitoraggio della glicemia è una strategia chiave in questa direzione, è uno strumento essenziale per una valutazione strutturata dei livelli di glicemia sia nel

diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2. Tuttavia, nonostante l'esistenza di raccomandazioni che sottolineano l'importanza dell'automonitoraggio della glicemia per fenotipizzare il paziente e la disponibilità di prove di efficacia dell'automonitoraggio della glicemia sul miglioramento del controllo metabolico sia nei pazienti insulino-trattati sia in quelli non insulino-trattati, la prescrizione dell'automonitoraggio della glicemia nel nostro Paese è ancora molto eterogenea.

Sono utilizzati approcci diversi nei diversi sottogruppi di trattamento e anche in pazienti trattati con lo stesso schema terapeutico la prescrizione dell'automonitoraggio può variare sostanzialmente. Si può anche ipotizzare che diversi approcci prescrittivi nel nostro Paese riflettano un diverso utilizzo dei dati dell'automonitoraggio come guida al processo decisionale per la scelta della terapia personalizzata.

In questo senso, l'opportunità di una valutazione strutturata dei dati, grazie al download dei dati memorizzati nei glucometri sulla cartella clinica computerizzata, è ancora limitata. Infatti, lo scarico dei dati viene eseguito solo in una piccola proporzione di pazienti e il processo non è guidato da caratteristiche e/o esigenze cliniche del paziente, ma soprattutto da ragioni logistiche, organizzative e culturali proprie della clinica specialistica. Date queste premesse, questo progetto nasce allo scopo di comprendere meglio come l'automonitoraggio venga utilizzato nella cura del diabete di tipo 2 e come i dati vengano utilizzati per la fenotipizzazione del paziente. L'ottica, come sempre, è quella di autovalutare le proprie prestazioni per impostare strategie di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza, ma anche iniziare a esplorare e valutare i processi di empowerment che attiviamo e che partono sempre dalla capacità di una corretta interpretazione dei dati.

Nicoletta Musacchio
Presidente AMD

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Questa monografia si inserisce nell'ambito di una progettualità più ampia, promossa da AMD in collaborazione con CORESEARCH e METEDA e realizzata grazie al supporto non condizionante di Sanofi. Il progetto complessivo è teso a migliorare le attuali conoscenze sulle pratiche inerenti l'uso dei dati del SMBG e le attitudini dei clinici a utilizzare la cartella elettronica per la registrazione dei dati del SMBG e della terapia.

Il progetto è consistito in tre fasi:

- Prima di tutto è stata condotta una web survey intitolata "Indagine sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell'adesione del paziente alla terapia", che si è rivelata molto utile per ottenere informazioni sulle pratiche dei centri riguardo la prescrizione del SMBG nel diabete di tipo 2 e l'uso della cartella clinica informatizzata per lo scarico e la revisione dei dati dei glucometri. I risultati integrali della survey, già pubblicati sul Giornale di AMD (JAMD 2016;19(3):195-205), sono anche riproposti in appendice in questo volume.
- Come passo successivo, sono stati identificati "nuovi indicatori di controllo glicemico" che, accanto ai classici indicatori basati sull'HbA1c storicamente utilizzati negli Annali, possono contribuire a dare informazioni sui livelli di compenso del diabete e sul fenotipo dei pazienti trattati con i diversi pattern farmacologici. I nuovi indicatori sono dettagliati nel paragrafo 2 della sezione "Metodi".
- Il terzo e ultimo step è rappresentato dalla pubblicazione di questa monografia, la prima nella storia degli Annali AMD che prenda in considerazione non solo l'HbA1c ma anche le glicemie pre- e postprandiali per la valutazione del compenso glicemico. L'autocontrollo domiciliare della glicemia e la fenotipizzazione, punti chiave della specificità della professione del diabetologo e dell'empowerment del paziente, verranno così inseriti nel processo di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza proprio degli Annali AMD.

OBIETTIVI DELLA MONOGRAFIA

Gli obiettivi specifici delle analisi condotte per la stesura di questa monografia sono:

- valutare l'utilizzo dell'automonitoraggio nei pazienti con diabete di tipo 2 curati dai centri di diabetologia italiani e trattati con qualsiasi farmaco ipoglicemizzante;
- valutare quale dimensione del controllo glicemico, glicemia a digiuno o postprandiale, sembra essere prevalentemente a target o fuori target in ciascun gruppo terapeutico;
- identificare le attività di benchmarking necessarie per migliorare l'uso dell'automonitoraggio come strumento prescrittivo assieme all'adozione di algoritmi terapeutici che favoriscano la corretta fenotipizzazione del paziente.

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

BASAL+METF+SG:	Basale + Metformina + secretagogo
BASAL+RAPID:	Basale + Rapida
BASAL+RAPID+METF:	Basale + Rapida + Metformina
Diet:	Solo dieta
Dual:	Dual oral
FBG:	fasting blood glucose
GLP-1:	GLP-1 RA + altro
GLP-1+METF:	GLP-1 RA + Metformina
GLP-1+METF+SG:	GLP-1 RA + Metformina + secretagogo
IC 95%:	intervallo di confidenza al 95%
Ins:	Insulina da sola
Ins+OHA:	Insulina + Iporali
METF:	Metformina
METF+DPP4:	Metformina + inibitore DPP-IV
METF+SG:	Metformina + secretagogo
METF+SG+ACARB:	Metformina + secretagogo + acarbose
METF+SG+DPP4:	Metformina + secretagogo + DPP-IV
Mono:	Monoterapia orale
P0:	popolazione con almeno un valore di SMBG nei 30 giorni precedenti la data del test HbA1c
P1:	popolazione con almeno un valore di glicemia a digiuno durante i 90 giorni precedenti la data del test HbA1c
P2:	popolazione con almeno una coppia di valori FBG e PPG durante i 90 giorni precedenti la data del test HbA1c
PPG:	postprandial blood glucose
SG:	Solo sulfanilurea o glinide (secretagogo)
SMBG:	self-monitoring blood glucose
≥ triple:	≥ triple oral



METODI



AMD

METODI

Il processo di creazione e analisi del database è consistito in diverse fasi di seguito illustrate.

1. SELEZIONE DEI CENTRI

Tutti i centri di diabetologia che aderiscono all'iniziativa Annali AMD sono stati invitati a un sondaggio web promosso dalla società scientifica. I centri selezionati per l'invio dei dati per questa monografia sono stati quelli che nella survey hanno dichiarato di:

- prescrivere generalmente l'automonitoraggio anche ai pazienti con diabete di tipo 2 non trattati con insulina;
- effettuare la revisione dei dati dell'automonitoraggio attraverso il download dei glucometri sulla cartella clinica informatizzata.

Il processo ha portato alla selezione di 29 centri, dei quali 21 hanno inviato i dati per la realizzazione di questa monografia entro il 30 aprile 2016.

2. SVILUPPO DEGLI INDICATORI DI CONTROLLO GLICEMICO

Oltre agli indicatori adottati nelle precedenti edizioni degli Annali AMD, sono stati sviluppati appositamente per questa analisi nuovi indicatori di controllo metabolico, basati non solo sull'HbA1c, ma anche sui valori glicemici dei 3 mesi precedenti il test dell'HbA1c.

Gli indicatori sviluppati prendono in considerazione la frequenza dei test glicemici (self-monitoring blood glucose, SMBG), i valori medi di glicemia a digiuno (fasting blood glucose, FBG) e postprandiale (postprandial blood glucose, PPG), la percentuale di soggetti con valori glicemici superiori ai target raccomandati, frequenza delle ipo- e delle iperglicemie e due indicatori compositi di "fenotipizzazione". Gli indicatori adottati sono schematizzati nella tabella 1.

Tabella 1. Indicatori AMD di controllo glicemico

N°	Tipo di indicatore	Indicatore	Report
1	Processo	Numero totale di SMBG	Numero di test per persona-mese (IC 95%)
2	Processo	N. test FBG (pre-colazione)	Numero di test per persona-mese (IC 95%)
3	Processo	N. test FBG (pre-colazione + pre-pranzo + pre-cena)	Numero di test per persona-mese (IC 95%)
4	Processo	N. test PPG (post-colazione + post-pranzo + post-cena)	Numero di test per persona-mese (IC 95%)
5	Esito intermedio	Livelli medi di FBG (pre-colazione)	Mediana (10 th – 90 th percentile)
6	Esito intermedio	Livelli medi di FBG (pre-colazione + pre-pranzo + pre-cena)	Mediana (10 th – 90 th percentile)
7	Esito intermedio	Livelli medi di PPG (post-colazione + post-pranzo + post-cena)	Mediana (10 th – 90 th percentile)
8	Esito intermedio	FBG >130 mg/dl	% di pazienti con FBG media >130 mg/dl nei 90 giorni
9	Esito intermedio	PPG >140 mg/dl	% di pazienti con PPG media >140 mg/dl nei 90 giorni
10	Esito finale	Valori ipoglicemici <70 mg/dl	% di pazienti con almeno un episodio durante 2 anni Numero di episodi per 100 persone-mese (IC 95%)
11	Esito finale	Valori ipoglicemici <50 mg/dl	% di pazienti con almeno un episodio durante 2 anni Numero di episodi per 100 persone-mese (IC 95%)
12	Esito finale	Valori iperglicemici >300 mg/dl	% di pazienti con almeno un episodio durante 2 anni Numero di episodi per 100 persone-mese (IC 95%)
13	Intensità/ appropriatezza	HbA1c >7%, FBG a target e PPG >140 mg/dl	% di pazienti con HbA1c >7% + FBG media tra 70-130 mg/dl durante 90 giorni + PPG media >140 mg/dl durante 90 giorni
14	Intensità/ appropriatezza	HbA1c >7% e PPG >140 mg/dl	% di pazienti con HbA1c >7% + PPG media >140 mg/dl durante 90 giorni, a prescindere dai valori di FBG

3. ESTRAZIONE DEI DATI

Per l'estrazione dei dati è stata utilizzata una versione aggiornata del File Dati AMD in grado di estrarre i valori glicemici dell'autocontrollo. I dati derivavano da qualsiasi modello di glucometro in grado di scaricare i dati sulla cartella elettronica, che di fatto sono la larga maggioranza dei glucometri in commercio. I glucometri erano quelli già utilizzati dai pazienti secondo normale pratica clinica.

4. ANALISI STATISTICA

1. Campione in studio

Nel database iniziale erano presenti 63.491 soggetti con diabete di tipo 2 visti nel periodo dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2015 e 8.447.881 valori glicemici dell'autocontrollo.

Per ogni paziente sono state identificate tutte le misurazioni di HbA1c nell'arco temporale considerato. A ogni valore di HbA1c sono stati associati i valori glicemici disponibili nell'arco dei 90 giorni precedenti la data di misurazione dell'HbA1c.

Quindi per l'analisi le unità di osservazione erano due:

- Il paziente
- Il valore di HbA1c

2. Classificazione dei valori glicemici

I valori glicemici sono stati analizzati per poter essere classificati come pre- o postprandiali. Da una prima analisi di validazione del sistema si è visto che in nessun caso, con nessun glucometro, è stato possibile avere i valori registrati già accompagnati da una classificazione del tipo di glicemia. I dati sono stati quindi classificati come pre- o postprandiali a posteriori, sulla base degli orari di misurazione e considerando delle fasce orarie predefinite che scandiscono le fasi della giornata e dei pasti. Le fasce orarie identificate per i pasti sono riportate in tabella 2.

Tabella 2. Fasce orarie per l'identificazione dei pasti

Pasto	Fascia oraria
Colazione	Dalle ore 6:00 alle ore 10:00
Pranzo	Dalle ore 12:00 alle ore 15:00
Cena	Dalle ore 19:00 alle ore 22:00

Nota: Le fasce orarie relative a spuntini e intervallo bedtime non sono state considerate perché, carenti di informazioni, aumentavano solo la complessità della gestione dei dati e l'identificazione dei valori glicemici di interesse.

All'interno delle tre fasce orarie, le glicemie sono state esaminate per poter essere classificate come pre- e come postprandiali in base ai seguenti criteri:

- In presenza di due misurazioni consecutive nell'arco di 3 ore (coppia), la prima glicemia era intesa come "FBG" e la seconda come "PPG".
- In assenza di coppia, il valore singolo è stato inteso come "pre", assumendo che l'attitudine prevalente sia quella di misurare la glicemia prima del pasto.
- In presenza di coppia, sono stati esclusi i valori glicemici rilevati entro 30 minuti dalla precedente misurazione. Questa scelta tiene in considerazione il fatto che misurazioni ripetute entro pochi minuti vengono effettuate dai pazienti come verifica in caso di ipoglicemia e/o di iperglicemia.

3. Scelta del denominatore per il calcolo degli indicatori

Per il calcolo degli indicatori sono state utilizzate popolazioni distinte in base all'appropriatezza del denominatore da considerare.

In particolare, in base all'indicatore valutato, era necessario distinguere tra:

- necessità di utilizzo di tutte le glicemie o solo di quelle classificabili come pre- e postprandiali;
- periodo temporale di 30 o 90 giorni antecedenti la misurazione dell'HbA1c.

Sono state quindi selezionate tre popolazioni distinte:

- I pazienti con almeno un valore di glicemia a digiuno durante i 90 giorni precedenti la data del test HbA1c (P1).
- I pazienti con almeno una coppia di valori FBG e PPG durante i 90 giorni precedenti la data del test HbA1c (P2).
- I pazienti con almeno un valore di SMBG nei 30 giorni precedenti la data del test HbA1c (P0).

La popolazione primaria è la P1, quella che sulla base dei valori di FBG e PPG, consente la valutazione della maggioranza degli indicatori di processo e outcome intermedio sui numeri più robusti. La flow-chart della costruzione della P1 è schematizzata in figura 1. Complessivamente sono stati selezionati oltre 13.000 soggetti per un totale di oltre 35.000 valori di HbA1c e oltre 1,7 milioni di valori glicemici misurati nei 90 giorni antecedenti il test dell'HbA1c.

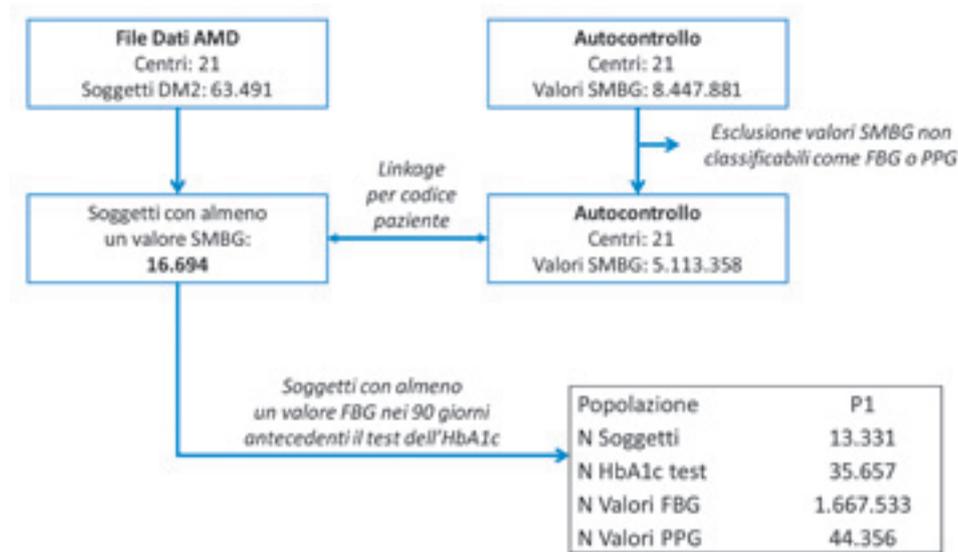


Figura 1. Flow-chart per la costruzione della P1.

Per gli indicatori di outcome intermedio e per quelli compositi di “fenotipizzazione” ci si è basati poi sulla sottopopolazione che aveva almeno una coppia di valori di FBG e PPG associata a uno stesso pasto e misurata nei 90 giorni antecedenti il test dell’HbA1c. La selezione porta a un campione di oltre 5000 soggetti, 10.000 HbA1c test e 44.000 valori di FBG e PPG. La costruzione della P2 è schematizzata in figura 2.

Infine, per la valutazione della frequenza complessi-

va dell’automonitoraggio e per l’incidenza di eventi ipo- e iperglicemici ci si è basati sulla popolazione più ampia, quella con almeno un valore di SMBG (senza necessità di classificazione in pre- e postprandiale) nei 30 giorni precedenti il test dell’HbA1c. La flow-chart della costruzione della P0 è schematizzata in figura 3. Complessivamente sono stati selezionati oltre 13.000 soggetti per un totale di oltre 34.000 valori di HbA1c e oltre 1 milione di valori glicemici misurati nei 30 giorni antecedenti il test dell’HbA1c.

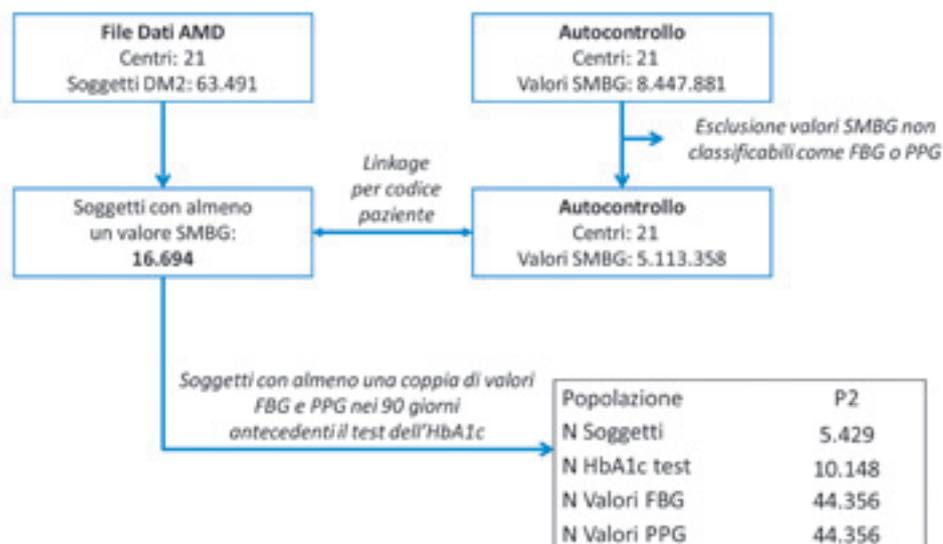


Figura 2. Flow-chart per la costruzione della P2.

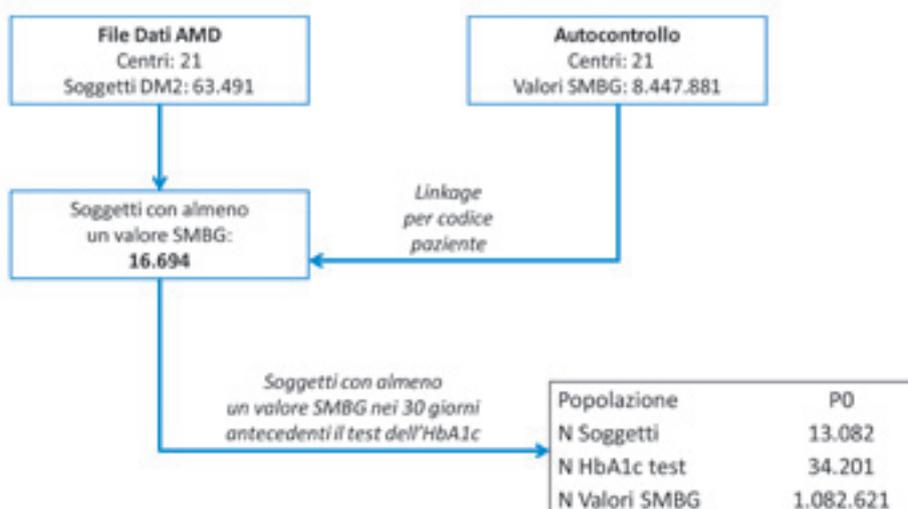


Figura 3. Flow-chart per la costruzione della P0.

I denominatori considerati per i diversi indicatori sono schematizzati in tabella 3.

4. Variabili descrittive

Come detto, per l’analisi le unità di osservazione erano due:

- Il paziente
- Il valore di HbA1c

I pazienti sono stati descritti in base alle seguenti caratteristiche:

- Sesso
- Età

- HbA1c
- BMI
- Durata del diabete
- Trattamento per il diabete

Se, per un paziente, per ciascun parametro erano presenti più rilevazioni nel periodo considerato, è stata considerata la prima registrazione disponibile (in questo caso quella coincidente o più prossima alla data della prima misurazione dell’HbA1c disponibile per ciascun paziente).

Tabella 3. Denominatori utilizzati nel calcolo dei singoli indicatori

N.	Indicatore	Denominatore
1	Numero totale di SMBG	P0
2	N. test FBG (pre-colazione)	P1
3	N. test FBG (pre-colazione + pre-pranzo + pre-cena)	P1
4	N. test PPG (post-colazione + post-pranzo + post-cena)	P1
5	Livelli medi di FBG (pre-colazione)	P1, P2
6	Livelli medi di FBG (pre-colazione + pre-pranzo + pre-cena)	P1, P2
7	Livelli medi di PPG (post-colazione + post-pranzo + post-cena)	P1, P2
8	FBG >130 mg/dl	P1, P2
9	PPG >140 mg/dl	P1, P2
10	Valori ipoglicemici <70 mg/dl	P0
11	Valori ipoglicemici <50 mg/dl	P0
12	Valori iperglicemici >300 mg/dl	P0
13	HbA1c >7%, con FBG a target e PPG >140 mg/dl	P2
14	HbA1c >7% e PPG >140 mg/dl	P2

L'unica eccezione era rappresentata dal trattamento farmacologico, per il quale veniva considerata invece la prescrizione precedente, non quella la cui data coincide con la misurazione dell'HbA1c.

5. Classificazione dei gruppi di trattamento

Gli indicatori glicemici sono stati valutati stratificati per intensità del trattamento ipoglicemizzante (schema di trattamento). A ogni valore di HbA1c è stata associata la prescrizione più recente.

All'interno di ogni schema, sono state poi identificate le due combinazioni più frequenti di farmaci (**pattern**), in modo da consentire una valutazione accurata degli indicatori glicemici in base ai regimi terapeutici specificatamente più utilizzati.

	Schema di trattamento	Abbreviation
1	Solo dieta	Diet
2	Monoterapia orale	Mono
3	Dual oral	Dual
4	≥ triple oral	≥ triple
5	GLP-1RA + altro	GLP-1
6	Insulina + Iporali	Ins+OHA
7	Insulina da sola	Ins

6. Classi di età

Per studiare il ruolo dell'età nell'influenzare la frequenza dell'autocontrollo e i valori glicemici medi,

sono state eseguite ulteriori analisi per classi di età (<64; 65-74; ≥75 anni). Le analisi per età sono state condotte tenendo in considerazione i sottogruppi di trattamento con almeno 1000 osservazioni.

Gli indicatori 1-9 per classi di età sono stati valutati sulla P1.

7. Nota metodologica

I dati non sono rappresentativi della popolazione generale inclusa nel database Annali AMD, poiché il campione rappresenta:

- La pratica dei centri che utilizzano la cartella clinica informatizzata per la revisione dei dati del SMBG;
- I pazienti con un valore di SMBG misurato almeno una volta nei 3 mesi precedenti il test dell'HbA1c.

Inoltre, è importante evitare confronti di efficacia e sicurezza tra i diversi schemi di trattamento esaminati. Non sono stati applicati test statistici, in quanto i sottogruppi esaminati erano sistematicamente diversi.

I dati hanno la funzione precipua di monitorare la pratica clinica all'interno di ciascuno schema terapeutico indagato e realizzare interventi di benchmarking.



RISULTATI

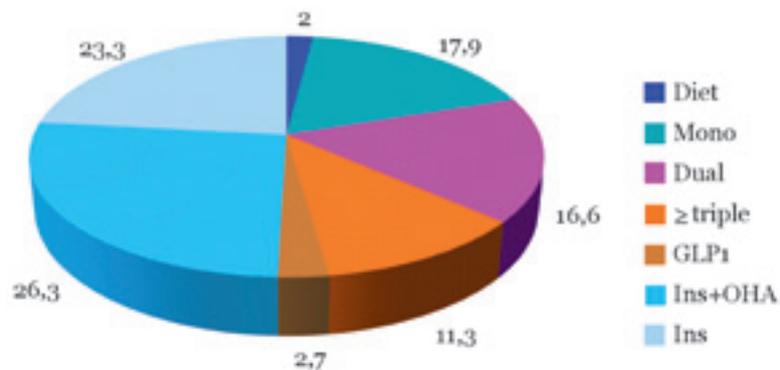


AMD

Dati descrittivi: distribuzione della popolazione per schema di trattamento, identificazione dei pattern farmacologici più frequenti, caratteristiche cliniche dei sottogruppi di trattamento, disponibilità dei dati.

1. Distribuzione della popolazione per classi di trattamento

Distribuzione della popolazione per schema di trattamento (P1)



Distribuzione della popolazione per pattern (P1)

Schema di trattamento	Combinazione di farmaci	Abbreviazione	N. soggetti	N. HbA1c	Prevalenza entro lo schema di trattamento (%)	Prevalenza entro il campione totale (%)
Monoterapia orale	Metformina	METF	1581	3188	63,8	13,0
Monoterapia orale	Solo sulfanilurea o glinide (secretagogo)	SG	308	685	13,7	2,8
Dual oral	Metformina + secretagogo	METF+SG	1340	2929	56,2	12,0
Dual oral	Metformina + inibitore DPP-IV	METF+DPP4	261	612	11,9	2,5
≥triple oral	Metformina + secretagogo + DPP-IV	METF+SG+DPP4	1085	3132	72,5	12,8
≥triple oral	Metformina + secretagogo + acarbose	METF+SG+ACARB	120	337	7,8	1,4
GLP-1 RA + altro	GLP-1 RA + Metformina + secretagogo	GLP-1+METF+SG	135	375	30,5	1,5
GLP-1 RA + altro	GLP-1 RA + Metformina	GLP-1+METF	148	516	42,0	2,1
Insulina + iporali	Basale + Metformina + secretagogo	BASAL+METF+SG	1106	3486	33,4	14,2
Insulina + iporali	Basale + Rapida + Metformina	BASAL+RAPID+METF	566	1666	15,9	6,8
Insulina	Basale + Rapida	BASAL+RAPID	2338	6842	76,7	28,0
Insulina	N/A					

All'interno di ciascuno schema di trattamento sono stati identificati i due pattern più frequenti, utilizzati nelle elaborazioni successive come sottogruppi terapeutici per la valutazione degli indicatori.

Tra le monoterapie orali, i due pattern selezionati (solo metformina o solo secretagogo) comprendono il 77,5% del totale dei soggetti trattati con un solo farmaco orale; anche all'interno degli schemi dual oral, ≥triple oral e solo insulina, i due pattern selezionati includono circa il 70-80% della popolazione. Le uniche eccezioni sono:

- i due pattern con GLP-1 RA, che rappresentano il 49,3% dei pazienti all'interno dello schema, con un restante 50,7% trattato con altre combinazioni di farmaci che includono GLP-1 RA;
- i soggetti trattati con sola insulina, in cui è stato possibile identificare un solo pattern largamente predominante di soggetti trattati con basale e rapida, mentre tutti gli altri schemi con premix erano rari.

2. Numerosità del campione e disponibilità dei dati

Disponibilità dei dati per schema di trattamento (P1)

	Diet	Mono	Dual	≥Triple	GLP-1	Ins+OHA	Ins
N. soggetti	262	2384	2208	1507	365	3500	3105
N. HbA1c	535	4997	5211	4318	1230	10.447	8919
N. FBG (tutti i pasti)	10.365	97.452	11.7324	10.3842	38.156	61.4218	68.6176
N. FBG (pre-colazione)	5423	53.664	64.505	60.180	20.925	31.2513	32.4737
N. PPG	354	3224	3400	3371	1282	15.768	16.957
Person-days	35.998	361.121	383.654	319.132	91.009	785.470	667.160

Dati espressi come numeri assoluti

L'uso del SMBG non è sistematico in tutti i pazienti e in tutte le classi di trattamento, ed è per questo che le numerosità in gioco sono ben diverse nei diversi schemi terapeutici considerati. Come atteso, la robustezza dei dati era maggiore negli schemi con insulina, in cui le osservazioni, in termini di valori di HbA1c, erano rispettivamente 10.447 e 8.919. Oltre 4000 osservazioni erano invece disponibili nei soggetti trattati con uno o più iporali, mentre numeri più bassi caratterizzavano i soggetti in sola dieta e quelli trattati con GLP-1 RA. Anche il numero di valori glicemici disponibili oscillava notevolmente nei vari schemi. In media, per ogni valore di HbA1c erano disponibili da 20 (solo dieta e metformina) a 77 (sola insulina) valori di FBG o PPG nei diversi gruppi.

I person-days, che rappresentano i giorni di follow-up considerati per la valutazione degli indicatori, erano notevolmente variabili nei vari gruppi, oscillando tra 35.998 e 785.470.

Disponibilità dei dati per pattern (P1)

	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
N. soggetti	1589	579	1602	225	1122	134	157	135	1107	620	2339
N. HbA1c	3217	1296	3528	619	3246	381	542	375	3487	1807	6845
N. FBG (tutti i pasti)	55.862	30.034	78.927	11.774	77.994	8309	16.283	9024	240.031	80.339	52.3926
N. FBG (pre-colazione)	31.597	16.470	43.990	5922	45.969	4627	9064	4741	115.603	48.036	252.597
N. PPG	1977	809	2245	509	2560	323	555	427	6056	1913	12.984
Person-days	231.345	94.520	258.967	45.026	238.628	28.025	40.340	27.084	262.149	135.998	513.691

Dati espressi come numeri assoluti

La stessa modalità di lettura della tabella precedente deve essere applicata anche a questa tabella e alla successiva. Sulla P1, i pattern in grado di garantire la maggiore robustezza dei risultati erano metformina + secretagogo, metformina + basale + rapida, metformina + secretagogo + inibitore DPP-IV, e sola metformina, tutti con oltre 3000 osservazioni. I pattern più instabili erano invece quelli che includevano GLP-1 RA.

Anche in questo caso, il numero di valori glicemici medi disponibili per ogni test di HbA1c oscillava notevolmente nei vari sottogruppi, ovvero tra 18 (sola metformina) e 78 (basale + rapida) valori di FBG o PPG. I giorni con valori di glicemia misurati nei 90 giorni precedenti ogni test dell'HbA1c oscillavano tra 27.084 e 513.691 nei diversi pattern.

Disponibilità dei dati per pattern (P2)

INDICATORE	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
N. soggetti	391	159	425	58	408	47	52	45	612	260	1339
N. HbA1c	612	261	699	99	753	89	121	77	1264	477	2652
N. FBG (tutti i pasti)	1977	809	2245	509	2560	323	555	427	6056	1913	12.984
N. PPG	1977	809	2245	509	2560	323	555	427	6056	1913	12.984
Person-days	32.980	13.464	36.440	5059	39.074	4855	6538	3939	68.822	24.961	144.838

Dati espressi come numeri assoluti

Per quanto riguarda la disponibilità dei dati nella P2, i pattern in grado di garantire la maggiore robustezza dei risultati erano basale + rapida e metformina + basale + rapida, rispettivamente con 2652 e 1264 osservazioni. Tre pattern avevano meno di 100 osservazioni e i person-days erano notevolmente ridotti rispetto alla P1.

3. Caratteristiche della popolazione per classi di trattamento

Caratteristiche dei pazienti per schema di trattamento (P1)

	Diet	Mono	Dual	≥Triple	GLP-1	Ins+ OHA	Ins
Maschi (%)	46,6	56,5	52,7	57,2	52,3	53,3	54,3
Età (anni)	66,4±12,8	67,6±11,4	69,2±10,2	66,5±10,0	60,3±9,4	67,5±10,7	71,1±11,3
Durata del DM2 (anni)	6,2±6,6	8,3±7,4	12,4±8,0	11,7±7,4	11,1±6,6	15,9±9,6	17,3±10,9
HbA1c (%)	6,5±0,9	6,8±1,1	7,3±1,2	7,3±1,0	7,5±1,1	8,3±1,5	8,0±1,7
HbA1c >7,0%	16,4	33,3	53,3	54,4	67,9	80,7	71,1
BMI (kg/m ²)	29,2±5,7	29,4±5,1	29,4±5,2	29,7±5,1	34,2±6,2	31,2±5,7	29,9±5,7

Dati espressi come media e deviazione standard o %

I dati mostrano, eccetto per i soggetti in sola dieta, che in tutti gli schemi il sesso maschile è maggiormente rappresentato, con una prevalenza più elevata soprattutto tra i soggetti trattati con tripla terapia orale. L'età media più bassa, di circa 60 anni, caratterizzava il gruppo trattato con GLP-1 RA, mentre l'età più avanzata, di oltre 70 anni, era presente nel gruppo trattato con sola insulina.

La durata media di malattia, come atteso, aumentava progressivamente all'aumentare dell'intensità terapeutica.

I valori medi di HbA1c oscillavano tra 6,5% e 8,3% nei diversi gruppi, con il controllo metabolico peggiore riscontrabile nei soggetti trattati con terapia combinata insulina + iporali. La percentuale di soggetti con HbA1c >7% oscillava tra il 16,6% e l'80,7% nei diversi sottogruppi.

Il BMI oscillava tra 29 a 31 kg/m² nei diversi schemi, eccetto negli schemi con GLP-1 RA in cui era notevolmente più elevato.

Caratteristiche dei pazienti per pattern (P1)

INDICATORE	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
Maschi (%)	55,9	56,1	52,6	52,2	58,0	48,5	51,6	52,6	54,4	57,3	55,6
Età (anni)	64,4 ±10,9	75,1 ±8,9	69,0 ±10,3	67,5 ±9,7	65,5 ±9,5	73,0 ±10,6	62,4 ±9,0	58,2 ±9,4	65,5 ±9,9	67,4 ±10,0	70,5 ±10,9
Durata del DM2 (anni)	6,8 ±6,1	12,1 ±8,9	12,6 ±8,1	9,6 ±6,8	10,9 ±7,1	14,2 ±8,4	12,2 ±6,0	9,3 ±5,7	16,9 ±9,4	15,2 ±8,7	17,5 ±10,9
HbA1c (%)	6,8 ±1,1	7,0 ±1,2	7,4 ±1,2	7,0 ±0,9	7,3 ±1,0	7,3 ±1,2	7,8 ±1,0	7,2 ±1,1	8,5 ±1,6	8,3 ±1,4	8,2 ±1,8
HbA1c >7,0%	30,3	40,4	54,6	44,0	53,7	50,0	85,4	47,4	85,4	83,4	75,0
BMI (kg/m ²)	29,7 ±5,0	28,3 ±5,1	29,6 ±5,2	29,6 ±5,1	29,9 ±5,1	27,4 ±4,6	34,1 ±6,2	34,0 ±5,7	32,7 ±5,9	30,4 ±5,3	30,2 ±5,7

Dati espressi come media e deviazione standard o %

L'utilizzo dei pattern consente di differenziare molto meglio le caratteristiche delle popolazioni trattate con le diverse combinazioni di farmaci.

Per quanto riguarda il sesso, si conferma una maggiore prevalenza di maschi in tutti i pattern, eccetto nella tripla combinazione metformina + secretagogo + acarbose.

Per quanto riguarda l'età, tra i soggetti in monoterapia orale si evidenzia una differenza di quasi 10 anni nell'età media dei soggetti trattati con sola metformina e quelli trattati con sola sulfanilurea. Negli altri gruppi, l'età oscilla tra i 65 e i 70 anni, con l'eccezione di un'età media più bassa, pari a circa 58 anni, nei soggetti trattati con GLP-1 RA e metformina, e più alta, pari a circa 73 anni, nei soggetti trattati con tripla combinazione metformina + secretagogo + acarbose.

Nei soggetti trattati con sola metformina la durata del diabete era di circa 6 anni, mentre, all'altro estremo, nei soggetti trattati con sola insulina la durata di malattia superava i 17 anni.

Il controllo metabolico presentava valori medi di HbA1c accettabili, tra 6,2% e 7,4%, nella maggioranza dei sottogruppi trattati con farmaci diversi dall'insulina. Nei pattern con insulina e nella tripla combinazione metformina + secretagogo + GLP-1 RA l'HbA1c era più elevata, con valori medi compresi tra 7,8% e 8,5%. La percentuale di soggetti con HbA1c >7% oscillava tra il 30,3% e l'85,4% nei diversi sottogruppi.

Il BMI oscillava tra 28 a 34 kg/m² nei diversi pattern.

Indicatori glicemici per classe di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato



1. Frequenza dell'automonitoraggio per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato

INDICATORE	Diet	Mono	Dual	≥Triple	GLP-1
N. SMBG totali	17,4 (17,0-17,8)	16,4 (16,2-16,5)	18,1 (18,0-18,2)	19,0 (18,9-19,2)	24,0 (23,7-24,3)
N. FBG pre-colazione	5,4 (5,3-5,5)	5,0 (5,0-5,1)	5,7 (5,6-5,7)	6,3 (6,3-6,4)	7,7 (7,6-7,8)
N. FBG totali	8,6 (8,5-8,8)	8,1 (8,1-8,2)	9,2 (9,1-9,2)	9,8 (9,7-9,8)	12,6 (12,5-12,7)
N. PPG totali	2,1 (1,9-2,3)	1,9 (1,8-1,9)	1,9 (1,9-2,0)	2,0 (1,9-2,0)	2,5 (2,4-2,7)

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%

I dati mostrano come il numero medio di glicemie mensili non differisca in maniera sostanziale fra i diversi schemi, risultando leggermente maggiore fra i soggetti trattati con GLP-1 RA. Oltre la metà delle rilevazioni riguarda valori preprandiali (soprattutto pre-colazione), mentre in media vengono eseguite solo due misurazioni al mese dei valori postprandiali.

2. Frequenza dell'automonitoraggio per pattern nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato

INDICATORE	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1
N. SMBG totali	15,0 (14,8-15,1)	18,7 (18,4-19,0)	18,1 (18,0-18,3)	16,3 (15,9-16,7)	19,1 (19,0-19,3)	17,2 (16,8-17,7)	22,7 (22,3-23,2)	20,2 (19,7-20,7)
N. FBG pre-colazione	4,6 (4,6-4,7)	5,9 (5,8-6,0)	5,7 (5,7-5,8)	4,6 (4,5-4,7)	6,5 (6,4-6,5)	5,5 (5,4-5,7)	7,5 (7,3-7,6)	6,1 (5,9-6,2)
N. FBG totali	7,2 (7,2-7,3)	9,5 (9,4-9,7)	9,2 (9,1-9,2)	7,9 (7,7-8,0)	9,8 (9,7-9,9)	8,9 (8,7-9,1)	12,1 (11,9-12,3)	10,0 (9,8-10,2)
N. PPG totali	1,8 (1,7-1,9)	1,8 (1,7-1,9)	1,8 (1,8-1,9)	3,0 (2,8-3,3)	2,0 (1,9-2,0)	2,0 (1,8-2,2)	2,5 (2,3-2,8)	3,2 (2,9-3,6)

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%

L'analisi della frequenza dell'automonitoraggio negli schemi terapeutici più frequentemente adottati conferma una sostanziale omogeneità nei diversi gruppi, con un lieve incremento per gli schemi che includono i GLP-1 RA. Anche in questo caso si rileva un uso molto limitato del SMBG per il monitoraggio delle glicemie postprandiali, a prescindere dallo schema terapeutico.

3. Livelli di controllo glicemico per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato

INDICATORE	Diet	Mono	Dual	≥Triple	GLP-1
HbA1c media	6,4 (5,5-7,3)	6,6 (5,7-8)	7,1 (6-8,6)	7,2 (6,2-8,5)	7,5 (6,3-9)
HbA1c >7,0%	15,7	32,6	52,7	55,5	67,8
Livelli medi di FBG pre-colazione	122 (97-154)	131 (103-172)	140 (106-186)	140 (108-185)	150 (114-202)
Livelli medi di FBG totali	123 (99-159)	132 (105-175)	140 (109-187)	139 (110-184)	147 (114-199)
FBG >130 mg/dl	38,1	52,8	65,6	63,9	72,9
Livelli medi di PPG totali	129 (102-191)	145 (103-209)	153 (108-233)	160 (112-229)	161 (115-252)
PPG >140 mg/dl	36,3	53,5	62,7	66,9	72,2

Dati espressi come mediana (10°-90° percentile) o %

Come atteso, i valori di HbA1c aumentano al crescere dell'intensità terapeutica, pur restando entro livelli più che accettabili. In maniera coerente, si assiste a una crescita dei valori medi di glicemia sia preprandiali sia postprandiali e delle percentuali di soggetti con FBG >130 mg/dl e con PPG >140 mg/dl. Tali percentuali risultano elevate nonostante il buon livello di controllo metabolico in termini di valori di HbA1c.

4. Livelli di controllo glicemico per pattern nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato

INDICATORE	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1
HbA1c media	6,6 (5,7-7,7)	6,9 (5,8-8,5)	7,1 (6-8,7)	6,9 (5,9-8)	7,1 (6,1-8,5)	7,2 (6,2-8,7)	7,6 (6,7-8,8)	6,9 (5,9-8,4)
HbA1c >7,0%	27,8	43,2	53,1	43,3	54,6	53,8	80,6	44,5
Livelli medi di FBG pre-colazione	129 (103-167)	134 (101-183)	140 (105-189)	138 (109-172)	140 (109-185)	140 (108-182)	156 (117-201)	137 (107-182)
Livelli medi di FBG totali	130 (105-169)	138 (106-190)	141 (108-190)	137 (109-173)	139 (110-183)	142 (112-184)	152 (118-200)	136 (108-177)
FBG >130 mg/dl	49,3	58,4	65,9	62,8	63,7	68,5	78,0	60,8
Livelli medi di PPG totali	136 (102-196)	158 (104-237)	155 (108-240)	142 (100-192)	157 (112-229)	174 (121-235)	164 (130-252)	155 (105-209)
PPG >140 mg/dl	46,7	68,2	64,2	54,5	65,1	75,3	81,0	64,9

Dati espressi come mediana (10°-90° percentile) o %

L'analisi dei pattern terapeutici più frequenti ribadisce quanto precedentemente rilevato, con livelli medi di HbA1c più che accettabili in tutti i gruppi. I pazienti trattati con metformina in associazione con GLP-1 RA e secretagoghi presentano valori medi di HbA1c più elevati. I valori glicemici seguono un andamento analogo, con percentuali di soggetti con FBG >130 mg/dl fra il 49% (sola dieta) e il 78% (METF+GLP-1+SG) e valori di PPG >140 mg/dl fra il 47% (sola dieta) e l'81% (METF+GLP-1+SG).

5. Frequenza di ipo- e iperglicemia nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato

% di soggetti con almeno un episodio nell'arco di 2 anni

INDICATORE Valori ipoglicemici	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1
<70 mg/dl	5,7	11,2	13,9	6,8	10,2	13,4	12,0	8,8
<50 mg/dl	1,4	2,1	2,6	3,2	2,4	1,5	1,3	1,5
>300 mg/dl	4,6	8,2	11,1	3,7	8,8	6,7	13,3	5,1

Dati espressi come percentuale

Numero di episodi per 100 persone-mese (IC 95%)

INDICATORE Valori ipoglicemici	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1
<70 mg/dl	11,5 (11,4-11,7)	26,6 (26,3-26,9)	30,7 (30,5-30,9)	14,1 (13,8-14,5)	24,4 (24,2-24,6)	37,5 (36,8-38,1)	20,9 (20,5-21,3)	13,6 (13,2-14,0)
<50 mg/dl	2,3 (2,3-2,4)	3,5 (3,4-3,6)	3,7 (3,6-3,7)	3,2 (3,0-3,3)	3,0 (2,9-3,1)	3,5 (3,3-3,7)	1,5 (1,4-1,6)	1,3 (1,2-1,5)
>300 mg/dl	11,9 (11,7-12,0)	25,3 (25,0-25,6)	26,4 (26,2-26,6)	10,0 (9,7-10,2)	25,9 (25,7-26,1)	15,6 (15,1-16,0)	42,6 (42,0-43,2)	13,9 (13,5-14,4)

Dati espressi come numero di episodi per 100 persone-mese e intervallo di confidenza al 95%

La percentuale di soggetti che presentano almeno un valore di glicemia <70 mg/dl nel corso di 2 anni risulta più elevata negli schemi terapeutici che includono secretagoghi. In tutti i gruppi risulta molto bassa la percentuale di soggetti con almeno un valore al di sotto dei 50 mg/dl. Analogamente, la percentuale di pazienti con almeno un episodio di glicemia al di sopra dei 300 mg/dl risulta abbastanza contenuta, oscillando fra il 3,7% (METF+DPP4) e il 13,3% (METF+GLP-1+SG).

L'analisi dell'incidenza degli episodi per 100 persone-mese mostra ancora una volta tassi più elevati di ipoglicemia nei gruppi trattati con farmaci secretagoghi, pur restando molto contenuti gli episodi con valori inferiori a 50 mg/dl. Più elevata risulta invece l'incidenza di episodi di iperglicemia >300 mg/dl, con tassi che oscillano fra 10 e 42,6 episodi per 100 persone-mese.

Commento

La reale utilità del SMBG in pazienti con DM2 in trattamento non insulinico è controversa sia dal punto di vista teorico sia da quello pratico: a fronte di costi significativi non esistono dati solidi e condivisi su un sicuro vantaggio clinico di questa metodologia (1). La lettura analitica dei dati presentati in queste tabelle, pur a fronte di valori di HbA1c medio bassi, non risolve il dilemma della sua vera importanza. Infatti, i dati suggeriscono che né le caratteristiche della persona, né la classe e il numero di farmaci orali utilizzati siano correlati con il numero di rilevazioni glicemiche mensili. Paradossalmente il numero di rilevazioni è pressoché sovrapponibile nelle diverse categorie di trattamento, registrando il numero maggiore tra i pazienti in trattamento con i GLP-1 RA, cosa abbastanza incongrua, soprattutto rispetto al minor numero di glicemie eseguite da pazienti in terapia con secretagoghi.

Da rilevare anche l'incongruenza di un numero medio di rilevazioni inappropriatamente elevato tra i pazienti in solo trattamento dietetico, e altrettanto inappropriatamente basso in pazienti in triplice terapia, che certamente annovera anche almeno un secretagogo.

Nella popolazione in esame, peraltro in ottimo compenso glicemico, il maggior numero di misurazioni, come era probabile attendersi, riguarda la glicemia basale al digiuno, mentre appare più difficile indurre i pazienti alla misurazione abituale della glicemia postprandiale.

Valori più elevati di emoglobina glicosilata nelle coorti di pazienti politrattati sono coerenti con la storia naturale della malattia e la progressiva carenza insulinica. Questo dato potrebbe anche essere una spia di una possibile "inerzia terapeutica" e di un atteggiamento non proattivo.

L'analisi sull'incidenza di episodi ipoglicemici registrati (tabella 5) rivela che il numero di ipoglicemie <50 mg/dl è molto basso in tutti gli schemi di trattamento non insulinico, mentre glicemie <70 mg/dl sono più frequenti nelle terapie con secretagoghi. Il dato era atteso e conferma l'estrema attenzione che è necessario porre al problema dell'ipoglicemia inavvertita che grava sui pazienti con questi trattamenti farmacologici (2, 3).

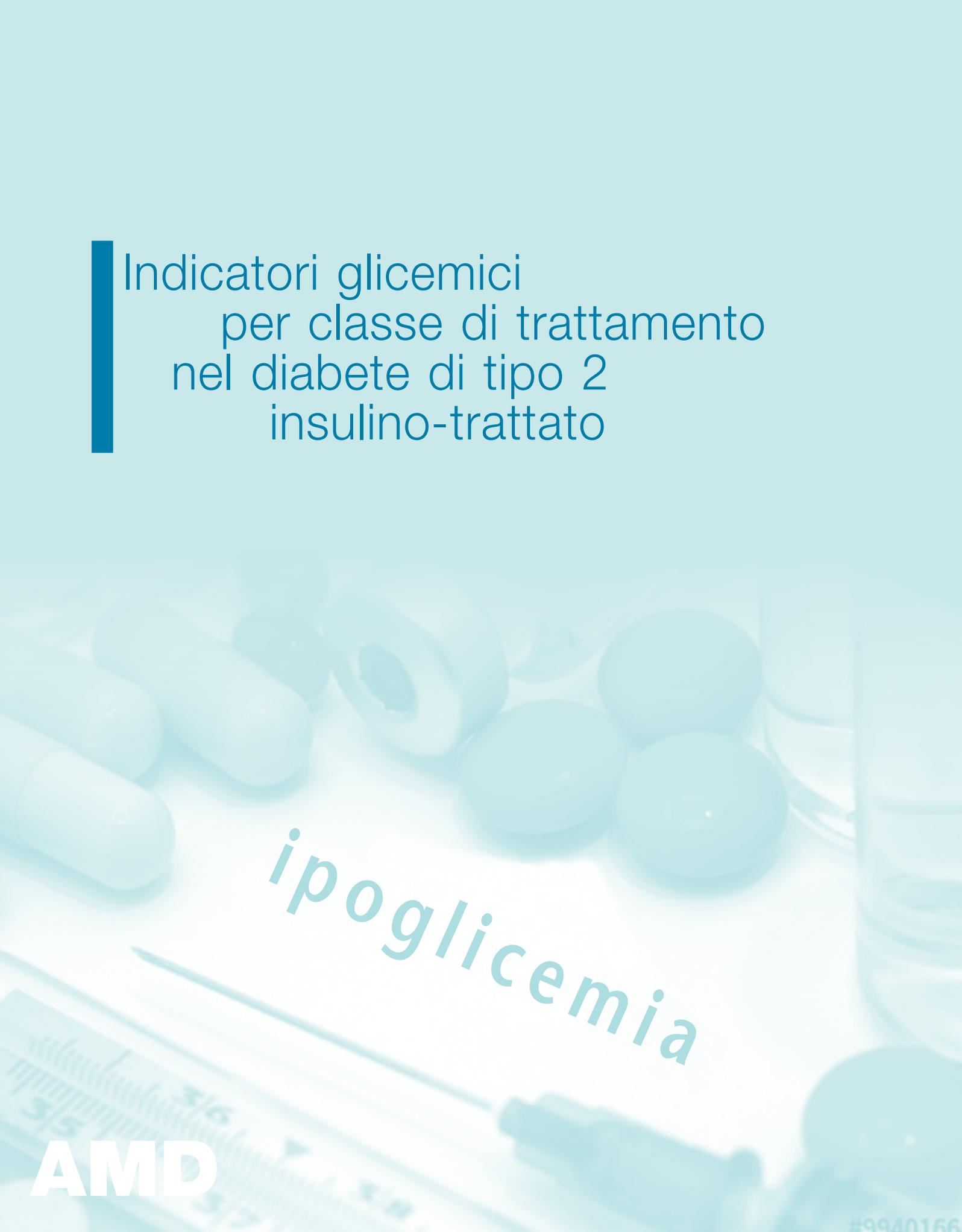
L'identificazione di ipoglicemie pauci o non sintomatiche rappresenta la vera ragione clinica per il loro utilizzo. Tuttavia, l'esiguo numero di episodi di ipoglicemia, a fronte di bassi livelli di HbA1c ed elevata intensità di utilizzo di secretagoghi, confina di fatto il problema delle ipoglicemie a un sottogruppo di pazienti fragili.

In conclusione questi dati dimostrano che vi sono ampi margini di miglioramento per l'implementazione clinica del SMBG, che oggi appare ad alto rischio di scarsa appropriatezza clinica, e conseguentemente gestionale ed economica. Appare abbastanza evidente che i fruitori del monitoraggio domiciliare della glicemia esaminati in questa particolare popolazione non abbiano ricevuto, o quanto meno adeguatamente recepito, un'educazione terapeutica corretta, o ne abbiano ricevuta una esclusivamente di tipo "addestrativo", senza il sufficiente grado di empowerment che le Linee Guida del trattamento del diabete oggi sottolineano come l'aspetto di maggiore rilevanza. Questo dato impone una riflessione critica sull'utilizzo di una procedura costosa, oltre che ansiogena e fastidiosa per il paziente, se sganciato da un concomitante impegno educativo da parte del Team Diabetologico.

Chiara Mazzucchelli (Genova)

Referenze

1. Gruppo di lavoro AMD-SID- SIEDP-OSDI- SIBioC – SIMeL. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. <http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/dispositiviMedici/conferenza/16.pdf>
2. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):740-51.
3. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313-24.

The background of the slide is a light blue-tinted photograph of various medical supplies. In the foreground, there are several white and blue capsules and tablets scattered on a white surface. A clear glass vial is partially visible on the right side. In the lower-left corner, a portion of a syringe and its packaging is visible, showing some numerical markings. The overall aesthetic is clean and clinical.

Indicatori glicemici
per classe di trattamento
nel diabete di tipo 2
insulino-trattato

ipoglicemia

AMD

#9940166

1. Frequenza dell'automonitoraggio per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 insulino-trattato

INDICATORE	Ins+ OHA	Ins
N. SMBG totali	44,2 (44,1 - 44,4)	58,3 (58,1 - 58,4)
N. FBG pre-colazione	12,9 (12,8 - 12,9)	15,7 (15,6 - 15,7)
N. FBG totali	23,5 (23,4 - 23,5)	30,9 (30,8 - 31,0)
N. PPG totali	2,6 (2,6 - 2,6)	2,8 (2,7 - 2,8)

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%

Il numero di test eseguiti è di circa 44 al mese (1,5 al giorno) per i pazienti trattati con Ins+OHA e di 58,3 al mese (quasi due al giorno) per quelli trattati con sola insulina. Anche per i pazienti trattati con insulina è molto basso il numero di rilevazioni glicemiche postprandiali.

2. Frequenza dell'automonitoraggio per pattern nel diabete di tipo 2 insulino-trattato

INDICATORE	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
N. SMBG totali	53,2 (52,9 - 3,5)	32,1 (31,8 - 32,4)	58,2 (58,0 - 58,4)
N. FBG pre-colazione	14,3 (14,2 - 14,4)	11,3 (11,2 - 11,4)	15,8 (15,7 - 15,8)
N. FBG totali	27,5 (27,4 - 27,6)	17,7 (17,6 - 17,9)	30,6 (30,6 - 30,7)
N. PPG totali	2,6 (2,6 - 2,7)	2,3 (2,2 - 2,4)	2,7 (2,6 - 2,7)

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%

La frequenza del SMBG risulta più elevata fra i pazienti in trattamento sia con insulina basale sia con insulina rapida (circa due misurazioni al giorno), mentre per i pazienti in trattamento con sola basale associata a OHA la frequenza scende a 32 misurazioni al mese (circa una al giorno). In ogni caso, la maggior parte delle misurazioni riguarda valori pre-pasto (circa il 50%), mentre sono rare le misurazioni post-pasto (poco più di due al mese). Le restanti misurazioni ricadono in fasce orarie che non consentono di valutarne la relazione con i pasti.

3. Livelli di controllo glicemico per schema di trattamento nel diabete di tipo 2 insulino-trattato

INDICATORE	Ins+ OHA	Ins
HbA1c media	8,0 (6,6-9,8)	7,7 (6,3-9,7)
HbA1c >7,0%	80,5	69,5
Livelli medi di FBG pre-colazione	154 (113-218)	156 (115-223)
Livelli medi di FBG totali	159 (119-222)	161 (123-227)
FBG >130 mg/dl	81,2	84,1
Livelli medi di PPG totali	173 (109-265)	162 (99-260)
PPG >140 mg/dl	72,6	65,8

Dati espressi come mediana (10°-90° percentile) o %

I valori di HbA1c risultano più elevati nel gruppo di pazienti trattati con insulina in associazione con ipoglicemizzanti orali. La FBG media nel corso di tre mesi è superiore a 130 mg/dl nell'80,5% dei casi trattati con insulina e iporali e nel 69,5% dei soggetti trattati con sola insulina.

La PPG media supera 140 mg/dl nel 72,6% e nel 65,8% dei casi, rispettivamente.

4. Livelli di controllo glicemico per pattern nel diabete di tipo 2 insulino-trattato

INDICATORE	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
HbA1c media	8,2 (6,8-10,2)	8,0 (6,8-9,7)	7,8 (6,4-9,8)
HbA1c >7,0 %	85,9	85,1	73,0
Livelli medi di FBG pre-colazione	167 (124-235)	148 (107-208)	159 (119-227)
Livelli medi di FBG totali	170 (127-235)	154 (113-211)	164 (125-232)
FBG >130 mg/dl	88,3	76,1	86,3
Livelli medi di PPG totali	175 (108-268)	179 (116-267)	164 (99-262)
PPG >140 mg/dl	70,9	77,8	67,0

Dati espressi come mediana (10°-90° percentile) o %

L'analisi degli schemi terapeutici più frequenti documenta un peggior controllo metabolico nei soggetti trattati sia con insulina lenta sia rapida in associazione a metformina, mentre i valori migliori si riscontrano nei soggetti trattati con sola terapia insulinica multiniettiva. In tutti i gruppi risulta molto elevata la quota con elevata glicemia a digiuno e con elevata glicemia postprandiale.

5. Frequenza di ipo- e iperglicemia nel diabete di tipo 2 insulino-trattato

% di soggetti con almeno un episodio nell'arco di 2 anni

INDICATORE Valori ipoglicemici	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
<70 mg/dl	26,6	17,3	32,7
<50 mg/dl	7,4	4,0	8,8
>300 mg/dl	44,6	22,7	47,7

Dati espressi come percentuale

Numero di episodi per 100 persone-mese (IC 95%)

INDICATORE Valori ipoglicemici	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
<70 mg/dl	104,3 (103,9-104,6)	61,6 (61,2-62,0)	133,7 (133,4-134,0)
<50 mg/dl	16,1 (16,0-16,3)	7,1 (7,0-7,3)	22,2 (22,0-22,3)
>300 mg/dl	283,7 (283,1-284,3)	89,0 (88,5-89,4)	337,1 (336,6-337,6)

Dati espressi come numero di episodi per 100 persone-mese e intervallo di confidenza al 95%

La percentuale di soggetti con almeno un valore glicemico <70 mg/dl nel corso di 2 anni oscilla fra il 17,3% (METF+SG+Basal) e il 32,7% (Basal + Rapid), mentre valori inferiori a 50 mg/dl si riscontrano in meno del 10% dei pazienti. Di converso valori >300 mg/dl sono stati rilevati in almeno un'occasione in circa il 40% dei soggetti in trattamento sia con basale sia con rapida e nel 22,7% di quelli trattati con sola basale associata a ipoglicemizzanti orali. I dati di incidenza documentano come siano comuni i valori al di sotto dei 70 mg/dl, soprattutto nei soggetti in terapia multiniettiva. Anche valori inferiori a 50 mg/dl sono di frequente riscontro, con 22 eventi per 100 pazienti-mese fra i pazienti in multiniettiva. Ancora più frequenti risultano gli episodi di iperglicemia.

Commento

In questo capitolo, sono stati valutati gli indicatori glicemici nelle due classi maggiormente rappresentate nel campione di pazienti in terapia insulinica che praticavano l'autocontrollo glicemico domiciliare. Nei soggetti trattati con insulina i due pattern più prevalenti di terapia, quindi quelli analizzati, sono risultati essere la terapia insulinica multidoso, con e senza metformina, e la terapia insulinica basale in associazione a metformina e segretagogo. Più rari e, quindi, non compresi nell'analisi, altri schemi quali l'associazione di sola metformina, solo inibitori DPP-IV e insulina basale. Valutando i pazienti trattati con sola insulina, il pattern largamente predominante era quello con insulina basale e rapida, mentre tutti gli altri schemi con premix sono risultati rari.

La frequenza dell'autocontrollo glicemico domiciliare al risveglio è risultata adeguata sia nei pazienti in terapia insulinica multidoso, sia nei soggetti in terapia di associazione insulina più ipoglicemizzanti orali. Lo scenario è drasticamente differente se si valuta la frequenza con la quale i pazienti, pur essendo trattati con agenti ipoglicemizzanti che agiscono specificatamente sulla glicemia postprandiale, valutano la glicemia capillare a metà mattina, a metà pomeriggio o bed time, in altre parole valutano l'escursione glicemica postprandiale, circa due volte al mese. Questa dimensione del controllo glicemico pare negletta sia dai pazienti sia dai clinici, che sembrano prescrivere e prediligere la valutazione della sola glicemia al digiuno anche in soggetti insulino-trattati in terapia con schemi complessi, in grado di esporre il paziente a un elevato rischio di eventi ipoglicemici.

La valutazione della qualità del controllo glicemico evidenzia una proporzione di pazienti in ottimale controllo glicemico (HbA1c <7%) pari al 30,5% nei soggetti in sola insulina e pari al 19,5% nei soggetti trattati con insulina + iporali. L'HbA1c media nei due schemi risulta essere pari a 7,7% e 8,0% rispettivamente. Tali dati sono in linea con quanto già evidenziato nella monografia "Avvio della terapia insulinica", che mostravano come dopo 2 anni dall'inizio della terapia insulinica il controllo glicemico si stabilizzasse su valori di HbA1c pari a 8% (1). La spiegazione di tale difficoltà a portare i pazienti a target in parte può essere il riflesso della complessità/fragilità di tali popolazioni; sono questi, infatti, pa-

zienti con età pari a 67,5 e 71 anni rispettivamente, soggetti in insulina da sola o in associazione a iporali, e con durata della malattia superiore ai 16 anni in entrambe le classi. Non è possibile escludere che tale modesta percentuale di soggetti in ottimale controllo glicemico sia da attribuire ad altre condizioni, alcune delle quali sono desumibili dai dati sulla qualità del controllo glicemico nelle due dimensioni della glicemia a digiuno (FBG) e postprandiale (PPG). Le glicemie a digiuno medie in entrambe le classi terapeutiche, insulina da sola o in associazione a iporali, sono risultate sovrapponibili, pari a circa 155 mg/dl, con una percentuale di soggetti con FBG >130 mg/dl rispettivamente pari a 81,2% e 84,4% nelle due classi. Tali informazioni dipingono un quadro di inerzia terapeutica, nel senso della non ottimale titolazione dell'insulina basale, sia nella classe insulina + iporali sia in quella solo insulina. Tale inerzia ha maggiore impatto e deve essere criticamente valutata quando si considerino i soggetti in INS+OHA, dove l'obiettivo di raggiungere il target glicemico della FBG dovrebbe essere perseguito prima di procedere ai successivi step dell'algoritmo terapeutico del diabete di tipo 2. Non possiamo, inoltre, escludere che la difficoltà nella titolazione ottimale dell'insulina basale sia da attribuire a elevata frequenza di episodi e/o al timore di ipoglicemia notturna e, quindi, alla deliberata scelta di lasciare il paziente con glicemie al risveglio non ottimali per minimizzare tale rischio.

Difficile è commentare la qualità del controllo glicemico postprandiale per l'esiguo numero di controlli eseguiti dai pazienti in terapia insulinica in entrambe le classi terapeutiche.

Difficilmente spiegabile risulta essere il dato sulla qualità del controllo glicemico analizzando separatamente i soggetti in sola Basal + Rapid vs Basal + Rapid + metformina, che documenta un peggior controllo glicometabolico nei soggetti ove l'insulina in multidoso sia associata all'insulino-sensibilizzante. In termini di ipoglicemia, come sopra analiticamente descritto, la percentuale di soggetti con almeno un valore glicemico <70 mg/dl oscilla fra il 17,3% (INS+OHA) e il 32,7% (Basal + Rapid), mentre valori inferiori a 50 mg/dl si riscontrano in meno del 10% dei pazienti. Valori >300 mg/dl sono stati rilevati in almeno un'occasione in circa il 40% dei soggetti in

trattamento con insulina basale e insulina prandiale e nel 22,7% di quelli trattati con sola basale associata a ipoglicemizzanti orali. I dati di incidenza documentano come siano comuni i valori al di sotto dei 70 mg/dl, soprattutto nei soggetti in Basal + Rapid. Anche valori inferiori a 50 mg/dl sono di frequente riscontro, con 22 eventi per 100 pazienti-mese fra i pazienti in Basal + Rapid. Il numero elevato di episodi ipoglicemici è ovviamente riflesso dell'elevato rischio ipoglicemico associato all'uso dei secretagoghi e della Basal + Rapid e questo, probabilmente, è anche la spiegazione del perché i pazienti con queste due classi terapeutiche siano quelli che con maggior frequenza si attivino nel controllo della glicemia capillare a domicilio e quindi siano stati valutati nella presente monografia.

Quanto fino a ora descritto indica come, anche nei servizi di diabetologia maggiormente vocati alla prescrizione del SMBG e all'analisi strutturata dei dati attraverso il download nella cartella clinica informatizzata dei valori glicemici, la proporzione di soggetti avviati a tale procedura sia non ottimale e come sia non ottimale anche la modalità di esecuzione del SMBG; raramente viene infatti prescritto e/o praticato il controllo glicemico postprandiale.

La monografia sull'autocontrollo glicemico evidenzia, inoltre, come una percentuale di soggetti trattati con associazione insulina + metformina + secretagoghi sia ancora molto/troppo elevata. Tale associazione per l'elevato rischio ipoglicemico e per l'impatto sul peso corporeo dovrebbe non essere più prescritta/adottata, favorendo, ove necessario, associare l'insulina con più di un agente ipoglicemizzante e con classi

terapeutiche caratterizzate da maggiore sicurezza in termini di rischio ipoglicemico e più rispettose dello stato ponderale del paziente (2, 3, 4).

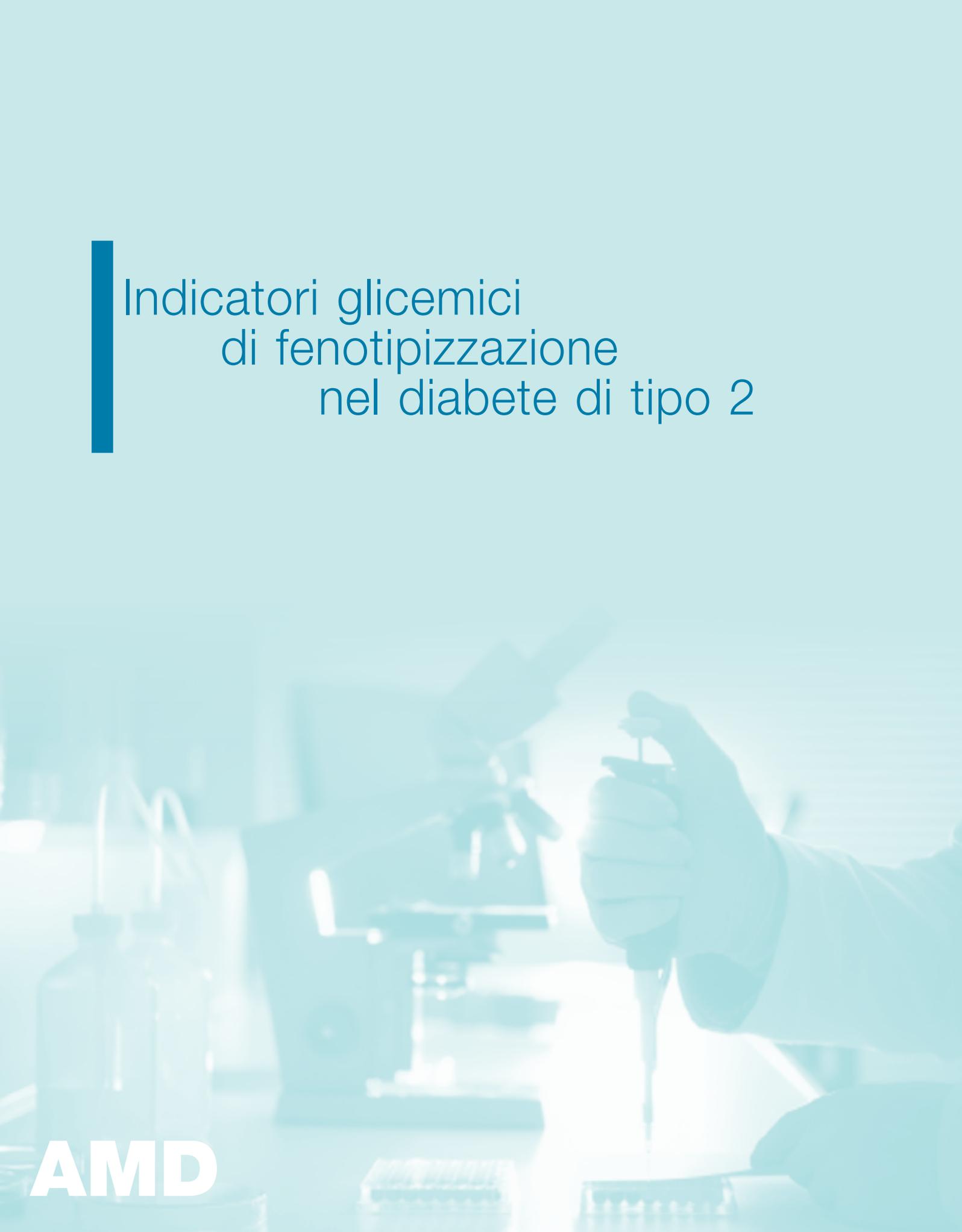
I nostri dati documentano, inoltre, per la prima volta nel nostro paese, come l'insulina basale sia titolata con bassa intensità. Infatti, sia i soggetti in sola insulina, sia i soggetti in insulina + iporali presentano valori glicemici al risveglio al di sopra del target, pur essendo il target considerato, FBG <130 mg/dl, non stringente. Come detto sopra, non possiamo escludere come tale condizione possa essere da attribuire alla difficoltà nel perseguire ottimali glicemie a digiuno a causa, nel singolo paziente trattato, di frequenti ipoglicemie notturne e come, quindi, la disponibilità di insuline basali con farmacocinetica e farmacodinamica differenti dalle attuali potrà forse impattare su tale aspetto (5).

I limiti di tale analisi sono ovviamente riconducibili alla selezione della popolazione studiata, rappresentativa di un sotto-campione di centri di diabetologia con maggiore attitudine alla revisione dei dati dell'autocontrollo sulla cartella clinica informatizzata, e alla classificazione a posteriori delle glicemie misurate. Riteniamo comunque i dati emersi da questa analisi di particolare interesse e, quindi, dati da osservare con grande attenzione, in particolare negli aspetti più critici emersi, perché tali informazioni sono ottenute in servizi particolarmente evoluti dal punto di vista tecnologico, ove l'intensità assistenziale e l'approccio educativo sono parte integrante del percorso assistenziale.

Paolo Di Bartolo (Ravenna)

Referenze

1. http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/2014_Mono_terapia-insulinica_2005-2011.pdf
2. Bain SC, Feher M, Russell-Jones D, Khunti K. Management of type 2 diabetes: the current situation and key opportunities to improve care in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Dec;18(12):1157-1166.
3. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313-24.
4. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Lyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):740-51.
5. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb;30(2):104-19.

A blurred laboratory scene with a person using a pipette and a microscope. The image is overlaid with a light blue tint. The person is wearing a white lab coat and is using a pipette to transfer liquid into a multi-well plate. A microscope is visible in the background, and there are various laboratory glassware and equipment on the table.

Indicatori glicemici di fenotipizzazione nel diabete di tipo 2

AMD

1. Indicatori di fenotipizzazione (P2) nel diabete di tipo 2

INDICATORE	METF	SG	METF SG	METF DPP4	METF SG DPP4	METF SG Acarb	METF GLP-1 SG	METF GLP-1	METF Basal Rapid	METF SG Basal	Basal Rapid
HbA1c media	6,6 (5,7-7,7)	7,0 (5,9-8,5)	7,1 (6-8,6)	6,8 (5,8-7,8)	7,2 (6,1-8,5)	7,3 (6,2-8,5)	7,5 (6,8-8,7)	7,0 (5,8-8,3)	8,2 (6,8-9,9)	8,0 (6,8-9,5)	7,8 (6,3-9,6)
HbA1c >7,0%	25,0	49,0	51,6	38,4	54,4	64,0	82,6	49,4	85,2	83,9	73,2
Livelli medi di FBG totali	127 (100-185)	133 (97-190)	137 (99-208)	131 (93-180)	140 (102-195)	146 (109-191)	151 (105-222)	140 (110-199)	182 (120-271)	162 (109-243)	171 (114-266)
FBG >130 mg/dl	45,1	54,0	57,8	50,5	59,9	64,0	71,1	61,0	85,7	75,5	80,8
Livelli medi di PPG totali	136 (102-196)	158 (104-237)	155 (108-240)	142 (100-192)	157 (112-229)	174 (121-235)	164 (130-252)	155 (105-209)	175 (108-268)	179 (116-267)	164 (99-262)
PPG >140 mg/dl	46,7	68,2	64,2	54,5	65,1	75,3	81,0	64,9	70,9	77,8	67,0
HbA1c >7%, con FBG a target e PPG >140 mg/dl	4,7	10,0	11,0	9,1	12,0	15,7	14,9	9,1	6,5	13,6	7,0
HbA1c >7% e PPG >140 mg/dl	17,5	37,9	39,5	26,3	42,5	57,3	70,2	40,3	64,2	67,1	52,2

Dati espressi come mediana (10°-90° percentile) o %

L'analisi dei dati relativi al sottogruppo in cui era disponibile almeno una coppia di valori glicemici (pre- e postprandiali) documenta una sostanziale sovrapposizione dei valori di HbA1c e dei valori glicemici rispetto alla popolazione generale (si vedano per confronto le tabelle con analoghi indicatori valutati sulla P1 – pagine 30 e 36). La presenza simultanea di valori pre- e postprandiali ha consentito in questa popolazione la valutazione degli endpoint compositi. La percentuale di pazienti con valori di HbA1c >7,0% associati a valori adeguati di glicemia a digiuno e a valori elevati di glicemia postprandiale è generalmente bassa, con valori più elevati fra i pazienti che utilizzano l'associazione metf+SG, soprattutto se nell'ambito di una terapia triplice. Il secondo endpoint composito, caratterizzato dalla concomitanza di HbA1c non a target ed elevati valori di glicemia postprandiale, a prescindere dalla glicemia a digiuno, varia dal 17,5% al 70,2% e supera il 50% in molti dei pattern considerati.

Commento

L'analisi dei dati riguarda il sottogruppo P2, poco più di un terzo di quelli del sottogruppo P1, circa 5000 pazienti per i quali erano disponibili i dati di almeno una coppia di glicemie (FBG+PPG) dello stesso pasto con più 1000 osservazioni di HbA1c nel periodo di osservazione (90 giorni antecedenti).

Tra questi ricadono per lo più i pazienti in trattamento insulinico intensivo per i quali l'autocontrollo è indispensabile (1) e per i quali la robustezza dei dati è maggiore (N = 1264 per Basal + Rapid + METF e N = 2652 per sola Basal + Rapid – vedere pagina 24). La disponibilità di dati relativa a questo tipo di trattamento e della prescrizione del SMBG è fondamentale per documentare le attività della diabetologia in termini di prevenzione di esiti correlati alla variabilità glicemica e dei potenziali costi e risparmi correlati (2). In molti casi è possibile prospettare un'inerzia di sistema connessa all'eterogeneità delle regioni nell'applicazione dell'articolo 13 dei LEA (3), circa la diversa interpretazione delle modalità di fornitura e dei quantitativi minimi concedibili sulla base del fabbisogno determinato in funzione del livello di gravità della malattia.

I dati dei pattern SG+METF e SG+METF+DPP4, anche se con 699 e 753 valori di HbA1c rispettivamente, meritano una considerazione circa la possibilità che questi pazienti siano seguiti in gestione integrata

e quindi con meno valori di HbA1c condivisi dalle diabetologie rispetto alle raccomandazioni previste (4). Inoltre in questi pazienti, date le limitazioni alla prescrivibilità e di rimborsabilità regionali, il numero di test effettuati non è adeguato a permettere un'appropriata valutazione della modificazione del trattamento.

In questo gruppo potrebbero ricadere molti pazienti con età avanzata e durata di malattia maggiore, quindi con una maggiore necessità di personalizzazione dei target terapeutici e della frequenza di esecuzione dell'autocontrollo, anche per periodi limitati. La fenotipizzazione del pattern glicemico in questi casi supporta la scelta appropriata del trattamento sia in termini di sicurezza sia di efficacia. Infatti, l'HbA1c media con un intervallo di confidenza (IC) tra 5,8% minimo e un massimo di 8,5%, almeno in alcuni casi, potrebbe sottendere ipoglicemie misconosciute; inoltre, si evidenzia una prevalenza di soggetti con HbA1c >7% e PPG >140 mg/dl nei quali potrebbe essere opportuna una valutazione terapeutica alternativa al secretagogo, soprattutto in triplice terapia; oppure, visto l'IC del valore medio PPG tra 99 mg/dl e 130 mg/dl, una più accurata titolazione dell'insulina potrebbe aiutare a ridurre le ipercorrezioni e le possibili ipoglicemie correlate (5).

Alessandro Ozzello (Torino)

Referenze

1. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico: sinossi. Gruppo di lavoro AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL. 2013. Capitolo 5. http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.
2. Giaccari A, Grassi G, Ozzello A. Self-monitoring of blood glucose: guideline application rather than utilization restrictions on testing strips has potential to reduce diabetes healthcare costs in Italy. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 862-867.
3. DCPM. Livelli essenziali di assistenza del 29 novembre 2001. art. 13.
5. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2016. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
5. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello A, Gentile S, Agliandolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Nicolucci A, on the behalf Hypos-1 study group of AMD. Healthcare Resource Use, Direct and Indirect Costs of Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes, and Nationwide Projections. Results of the Hypos-1 Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016. In Press.

Indicatori glicemici
per classi di età
nei pattern di trattamento
più frequenti



AMD

1. Identificazione dei pattern più frequenti

	METF	METF SG	METF SG DPP4	METF Basal Rapid	Basal Rapid
Numero	1691	1719	1205	1285	2645
<64 anni (%)	50,5	31,6	44,6	45,8	26,9
65-74 anni (%)	32,7	37,4	40,2	37,0	34,2
≥75 anni (%)	16,7	31,0	15,1	17,2	38,9

L'analisi stratificata per fascia di età documenta al crescere dell'età una riduzione progressiva della percentuale di soggetti trattati con sola metformina, con METF + SG + DPP4 e con METF + Basal + Rapid, mentre rimangono simili le percentuali di soggetti trattati con METF + SG e aumentano le percentuali di soggetti trattati con terapia insulinica multiiniettiva.

2. Indicatori glicemici per classe di età nei pattern più frequenti

Solo metformina

INDICATORE	<64 anni	65-74 anni	≥75 anni
N. SMBG totali ¹	15,4 (15,2-15,6)	14,8 (14,6-15,1)	14,0 (13,6-14,3)
N. FBG pre-colazione ¹	4,6 (4,5-4,6)	4,7 (4,6-4,8)	4,7 (4,5-4,8)
N. FBG totali ¹	7,3 (7,2-7,4)	7,4 (7,3-7,5)	6,9 (6,8-7,1)
N. PPG totali [*]	1,7 (1,6-1,8)	1,8 (1,7-2,0)	1,9 (1,7-2,1)
HbA1c ²	6,6 (5,7-7,9)	6,6 (5,8-7,6)	6,6 (5,8-7,7)
HbA1c >7,0 % ³	29,4	25,2	27,4
Livelli medi di FBG pre-colazione ²	131 (105-173)	128 (103-164)	128 (100-160)
Livelli medi di FBG totali ²	130 (105-172)	129 (104-165)	132 (105-169)
FBG >130 mg/dl ³	49,3	47,3	53,3
Livelli medi di PPG totali ²	136 (102-202)	137 (99-193)	134 (111-192)
PPG >140 mg/dl ³	47,1	47,2	44,0

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%¹, mediana (10°-90° percentile)² o %³

Fra i soggetti in terapia con sola metformina, la frequenza del SMBG, i valori di HbA1c e di glicemia pre- e postprandiale sono ampiamente sovrapponibili nelle tre fasce di età.

Metformina + secretagogo

INDICATORE	<64 anni	65-74 anni	≥75 anni
N. SMBG totali ¹	18,8 (18,6-19,1)	18,1 (17,8-18,3)	17,5 (17,2-17,7)
N. FBG pre-colazione ¹	5,4 (5,3-5,5)	5,6 (5,6-5,7)	6,2 (6,1-6,3)
N. FBG totali ¹	8,7 (8,6-8,8)	9,1 (9,0-9,2)	9,5 (9,4-9,7)
N. PPG totali*	1,9 (1,8-2,1)	2,0 (1,8-2,1)	1,6 (1,5-1,7)
HbA1c ²	7,2 (6,0-9,0)	7,1 (6,0-8,6)	7,1 (6,1-8,5)
HbA1c >7,0 % ³	57,2	51,0	51,4
Livelli medi di FBG pre-colazione ²	148 (113-202)	137 (105-184)	134 (98-177)
Livelli medi di FBG totali ²	145 (110-206)	139 (109-186)	138 (106-184)
FBG >130 mg/dl ³	71,0	64,6	62,5
Livelli medi di PPG totali ²	160 (113-251)	153 (104-240)	154 (112-229)
PPG >140 mg/dl ³	63,9	63,6	65,5

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%¹, mediana (10°-90° percentile)² o %³

Analogamente, tra i soggetti in terapia con METF+SG l'età non sembra influire sulla frequenza del SMBG e sui valori di HbA1c e di glicemia postprandiale, mentre la FBG tende a decrescere lievemente all'aumentare dell'età.

Metformina + secretagogo + inibitore DPP-IV

INDICATORE	<64 anni	65-74 anni	≥75 anni
N. SMBG totali ¹	18,5 (18,3-18,8)	19,2 (18,9-19,5)	20,5 (20,1-21,0)
N. FBG pre-colazione ¹	5,6 (5,5-5,7)	7,0 (6,9-7,1)	7,4 (7,2-7,5)
N. FBG totali ¹	9,1 (9,0-9,2)	10,1 (10,0-10,2)	10,9 (10,8-11,1)
N. PPG totali*	1,9 (1,8-2,1)	1,9 (1,8-2,1)	2,1 (1,8-2,3)
HbA1c ²	7,1 (6,1-8,5)	7,1 (6,2-8,4)	7,4 (6,3-8,5)
HbA1c >7,0 % ³	54,0	52,8	61,4
Livelli medi di FBG pre-colazione ²	141 (110-185)	138 (109-183)	138 (109-188)
Livelli medi di FBG totali ²	138 (109-184)	138 (109-179)	141 (115-191)
FBG >130 mg/dl ³	62,2	63,7	68,0
Livelli medi di PPG totali ²	152 (112-223)	155 (108-221)	175 (124-249)
PPG >140 mg/dl ³	61,6	65,2	76,5

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%¹, mediana (10°-90° percentile)² o %³

Fra i soggetti in trattamento con METF+SG+DPP4, si nota un lieve aumento della frequenza del SMBG al crescere dell'età, così come livelli leggermente più elevati di HbA1c, di FBG e di PPG.

Metformina + basale + rapida

INDICATORE	<64 anni	65-74 anni	≥75 anni
N. SMBG totali ¹	52,3 (51,9-52,7)	52,7 (52,3-53,1)	56,8 (56,1-57,4)
N. FBG pre-colazione ¹	13,8 (13,7-14,0)	14,4 (14,3-14,6)	15,1 (14,9-15,3)
N. FBG totali ¹	27,7 (27,6-27,9)	26,9 (26,7-27,1)	28,3 (28,0-28,5)
N. PPG totali*	2,4 (2,4-2,5)	2,9 (2,8-3,1)	2,4 (2,3-2,6)
HbA1c ²	8,3 (6,9-10,4)	8,1 (6,8-10,1)	8,2 (6,8-9,9)
HbA1c >7,0 % ³	87,2	84,9	84,5
Livelli medi di FBG pre-colazione ²	173 (127-240)	164 (124-234)	159 (120-216)
Livelli medi di FBG totali ²	171 (128-243)	168 (127-233)	168 (128-226)
FBG >130 mg/dl ³	89,0	87,0	89,5
Livelli medi di PPG totali ²	170 (104-255)	179 (110-285)	172 (106-259)
PPG >140 mg/dl ³	69,0	73,3	70,4

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%¹, mediana (10°-90° percentile)² o %³

Fra i soggetti in trattamento con METF + Basal + Rapid, si nota un lieve aumento della frequenza del SMBG al crescere dell'età. I valori di FBG pre-colazione diminuiscono all'aumentare dell'età, mentre i valori di HbA1c e di PPG non presentano differenze sostanziali.

Basale + rapida

INDICATORE	<64 anni	65-74 anni	≥75 anni
N. SMBG totali ¹	58,5 (58,2-58,9)	58,3 (58,0-58,6)	57,9 (57,6-58,2)
N. FBG pre-colazione ¹	14,9 (14,7-15,0)	16,0 (15,9-16,1)	16,2 (16,1-16,3)
N. FBG totali ¹	30,6 (30,5-30,8)	30,5 (30,4-30,7)	30,7 (30,6-30,9)
N. PPG totali*	2,7 (2,6-2,8)	2,5 (2,4-2,6)	2,8 (2,7-2,9)
HbA1c ²	7,9 (6,2-10,3)	7,8 (6,5-9,8)	7,7 (6,4-9,6)
HbA1c >7,0 % ³	72,6	74,7	71,7
Livelli medi di FBG pre-colazione ²	164 (119-239)	162 (122-229)	153 (116-217)
Livelli medi di FBG totali ²	166 (122-238)	165 (127-234)	161 (126-224)
FBG >130 mg/dl ³	84,1	87,7	86,5
Livelli medi di PPG totali ²	157 (95-249)	169 (104-262)	165 (98-277)
PPG >140 mg/dl ³	61,7	70,4	68,3

Dati espressi come numero di test per persona-mese e intervallo di confidenza al 95%¹, mediana (10°-90° percentile)² o %³

Fra i soggetti in trattamento con insulina basale + rapida, non si notano differenze nella frequenza del SMBG al crescere dell'età. I valori di HbA1c e di FBG diminuiscono lievemente all'aumentare dell'età, mentre i valori di PPG non presentano differenze sostanziali.

Commento

In questo capitolo sono stati valutati gli indicatori glicemici in tre classi di età. Nelle tre categorie sono stati valutati gli stessi indicatori nei pattern terapeutici maggiormente rappresentati. I pattern più prevalenti di terapia, quindi quelli analizzati, fra i soggetti avviati all'autocontrollo nei 21 servizi coinvolti nell'analisi sono risultati essere la terapia con sola metformina, metformina + secretagoghi, metformina + secretagoghi + DPP4, Basal + Rapid + metformina, Basal + Rapid non associata ad alcun ipoglicemizzante orale. Più rari e, quindi, non compresi nell'analisi, altri schemi quali l'associazione di insulina basale con ipoglicemizzanti orali.

L'analisi stratificata per fascia di età documenta al crescere dell'età una riduzione progressiva della percentuale di soggetti trattati con sola metformina, con METF+SG+DPP4 e con METF + Basal + Rapid, mentre rimangono simili le percentuali di soggetti trattati con METF+SG e aumentano le percentuali di soggetti trattati con terapia insulinica multiniettiva. Tali risultati sono prevalentemente spiegabili dal criterio di selezione iniziale, ovvero pazienti avviati all'autocontrollo. I soggetti avviati a terapia con secretagoghi, con Basal + Rapid con e senza metformina sono quelli a maggior rischio ipoglicemia (1, 2) e sono ovviamente i pazienti ai quali più frequentemente viene prescritto l'autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG). La diminuzione della percentuale di utilizzo di metformina, da sola o in associazione, pare spiegabile dal crescere della prevalenza delle condizioni, soprattutto insufficienza renale, che controindicano la terapia con tale insulino-sensibilizzante al crescere dell'età (3, 4).

Analizzando gli indicatori glicemici nelle tre classi di età nei pazienti trattati con sola metformina e metformina + secretagoghi, l'età non sembra influire sulla frequenza del SMBG e sui valori di HbA1c e di glicemia postprandiale, mentre la FBG tende a decrescere lievemente all'aumentare dell'età nei pazienti in terapia di associazione con i due agenti ipoglicemizzanti.

Fra i soggetti in trattamento con METF+SG+DPP4, si nota un lieve aumento della frequenza del SMBG al crescere dell'età, così come livelli leggermente più elevati di HbA1c, di FBG e di PPG. Tali risultati sono spiegabili dalla necessità di proteggere dalle ipoglicemie i pazienti nelle classi di età più avanzate sia adottando target glicemici più rilassati, sia aumentando la frequenza del SMBG. Un aumento della frequenza del SMBG, al crescere dell'età, è presente anche nei soggetti trattati con Basal + Rapid + metformina.

In tali soggetti, alla stregua di quanto evidente nei pazienti in terapia con sola Basal + Rapid e quanto precedentemente descritto in quelli trattati con associazione metformina + secretagogo, non paiono presenti sostanziali differenze nella qualità del controllo glicemico nelle tre fasce di età. Tale risultato appare contrastante con le raccomandazioni più attuali, ove un atteggiamento meno intensivo/aggressivo viene proposto, soprattutto in caso di adozione di terapie associate a più elevato rischio di ipoglicemia, nelle persone con diabete più fragili e comunque in quelle nelle classi di età più avanzate (5).

La modalità di esecuzione dell'autocontrollo glicemico, nei differenti pattern, non si modifica nelle diverse classi di età. La misura della glicemia a digiuno appare essere la modalità prevalente di esecuzione del SMBG, mentre risulta trascurato il controllo glicemico postprandiale anche nei soggetti in terapia con agenti ipoglicemizzanti attivi su questa dimensione del controllo glicemico.

Non possiamo escludere che su tale aspetto possano incidere le normative regolatorie che, nelle varie regioni, non autorizzano sempre la prescrizione delle strisce in modo coerente alle raccomandazioni italiane sul SMBG (6). I risultati di queste analisi rispecchiano le modalità di esecuzione del SMBG pur senza permettere una valutazione del "profilo tipo" prescritto dal diabetologo in questi pazienti, evidenziano l'aumento del numero di test FBG totali/mese dai 14/15 controlli al mese nei soggetti trattati con sola metformina ai 58 controlli mensili nei pazienti in terapia con sola

Basal + Rapid. Per contro, visto il basso numero di PPG scaricati per ogni pattern non si apprezza se e in quali casi l'intenzione prescrittiva sia di valutare l'efficacia del trattamento, mentre, data la prevalenza di FBG, con lo stesso andamento descritto sopra per FBG totali, pare prevalente l'atteggiamento protet-

tivo verso l'ipoglicemia quando si passa ai farmaci a maggiore rischio come i secretagoghi e la Basal + Rapid, per ogni classe di età.

*Paolo Di Bartolo (Ravenna)
Alessandro Ozzello (Torino)*

Referenze

1. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):740-51.
2. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313-24.
3. Annali AMD anziani con diabete. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf>
4. Pattern assistenziali in relazione al livello di funzionalità renale. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Rene%20per%20web.pdf>
5. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2016. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
6. Giaccari A, Grassi G, Ozzello A. Self-monitoring of blood glucose: guideline application rather than utilization restrictions on testing strips has potential to reduce diabetes healthcare costs in Italy. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 862-867.

CONCLUSIONI

Questa monografia rappresenta una tappa fondamentale nel percorso evolutivo degli Annali AMD.

Prima di tutto, in un'ottica di miglioramento continuo dell'assistenza, avere a disposizione nuovi indicatori di controllo glicemico e di fenotipizzazione è un passo avanti in termini di risposta ai bisogni di personalizzazione della terapia.

In secondo luogo, questi dati risultano particolarmente rilevanti perché aprono la strada a un processo culturale di formazione rivolto a un utilizzo più appropriato e strutturato dell'automonitoraggio, con evidenti ricadute cliniche ed economiche. I punti essenziali che emergono dall'analisi sono i seguenti.

- Il SMBG è spesso consigliato anche per i pazienti non trattati con insulina: circa il 45% delle osservazioni con almeno un valore disponibile di glicemia a digiuno era riferito a pazienti non trattati con insulina.
- Circa il 40% dei valori di SMBG non poteva essere univocamente classificato come FBG o PPG.
- La frequenza di SMBG non differiva sostanzialmente tra gli schemi più comuni con ipoglicemizzanti orali, indipendentemente dall'uso di secretagoghi.
- I pazienti trattati con insulina monitoravano la loro glicemia meno di due volte al giorno.
- In tutti gli schemi di trattamento, tra i valori che potevano essere univocamente classificati come FBG o PPG, oltre il 95% erano valori di FBG e meno del 5% erano valori di PPG.
- I valori FBG pre-colazione rappresentavano circa il 50% di tutti i valori di FBG disponibili in tutti i regimi di trattamento.
- Le analisi per classi di età non mostrano differenze sostanziali in termini di frequenza del SMBG.
- La FBG media nel corso di 3 mesi è superiore a 130 mg/dl nel 38-84% dei casi nei diversi schemi, mentre la PPG media supera 140 mg/dl nel 36-73% dei casi.
- Anche con gli approcci terapeutici più comuni, sebbene i livelli medi di HbA1c siano accettabili, proporzioni sostanziali di casi hanno elevati livelli di FBG e PPG.

- L'uso di regimi terapeutici orali che includono secretagoghi è associato a un rischio 2-3 volte maggiore di valori glicemici <70 mg/dl rispetto ai regimi senza secretagoghi.
- Ancora oggi si osserva una non consuetudine (o inerzia) alla titolazione dell'insulina basale, forse riferibile a una posizione più conservativa del diabetologo al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico.
- L'uso di insulina aumenta il rischio di ipoglicemia, con una differenza rilevante tra basale + iporali e basale + rapida con o senza iporali. Le stesse tendenze si riscontrano anche per valori glicemici <50 mg/dl.
- Le analisi per età mostrano solo lievi differenze nel controllo glicemico tra le tre classi di età considerate.

In sostanza, questi risultati mostrano che anche nei centri di diabetologia più propensi alla revisione sistematica dei dati del SMBG per le decisioni terapeutiche, la frequenza del SMBG è subottimale, con ampio margine di miglioramento per quanto riguarda il raggiungimento dei target glicemici nei diversi schemi di trattamento. La consapevolezza dell'importanza di una titolazione ottimale consentirebbe inoltre una gestione più appropriata della terapia insulinica a partire dalle fasi più precoci, avvalendosi, ove non risultino efficaci gli analoghi ad azione lenta dell'insulina "tradizionali", delle conoscenze dei profili farmacodinamici e farmacocinetici delle nuove insuline basali.

In termini di punti di forza, nonostante la selezione di un numero contenuto di centri eleggibili per questa analisi, è stato possibile analizzare un ampio campione di valori di HbA1c appaiati a oltre un milione di valori glicemici dei 3 mesi precedenti. Tra i limiti, la classificazione di FBG e PPG è indiretta; la disponibilità di "tag" nei dati scaricati avrebbe invece consentito un'identificazione diretta dei valori di FBG e PPG.

In conclusione, questa è la prima analisi che prende in considerazione i dati dell'automonitoraggio glicemico

come parte integrante delle attività di benchmarking promosse dagli Annali AMD. Questi risultati forniscono informazioni innovative sul divario esistente tra evidenze scientifiche sulla necessità di fenotipizzazione e normale pratica clinica. Sarà impegno di AMD nei prossimi anni: aumentare la cultura del SMBG per le decisioni terapeutiche basate sulla fenotipizzazione; aumentare l'uso appropriato del SMBG attraverso schemi più strutturati;

promuovere l'utilizzo di schemi di titolazione dell'insulina, anche semplici, da utilizzare in combinazione con gli schemi del SMBG; migliorare la qualità della raccolta dei dati del SMBG al fine di monitorare i nuovi indicatori di controllo metabolico nell'ambito delle iniziative degli Annali AMD.

Antonio Ceriello
Presidente Fondazione AMD



APPENDICE

Report finale della web survey intitolata

“Indagine AMD sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell’adesione del paziente al trattamento”

Final report of the web survey entitled “AMD survey on practices of diabetes clinics: assessment of data of self-monitoring blood glucose and patient treatment adherence”

M.C. Rossi¹, A. Nicolucci¹, C. Giorda², P. Di Bartolo³, A. Ozzello⁴, A. Ceriello⁵
per Gruppo Annali AMD e Gruppo Governo Clinico
rossi@coresearch.it

RIASSUNTO

Il monitoraggio domiciliare della glicemia (self-monitoring blood glucose, SMBG) rappresenta uno strumento chiave nella cura del diabete, utilizzato sia per scopi educativi che clinici. L’uso del SMBG non è omogeneo in tutti i pazienti, in quanto condizionato dalle terapie assunte, dalle attitudini prescrittive dei medici e dalle politiche regionali di prescrizione delle strisce reattive. Inoltre, la modalità di revisione dei dati del SMBG può non essere omogenea tra i diversi centri. Oggi la quasi totalità dei glucometri consente lo scarico dei dati sulla cartella clinica informatizzata, ma non è noto se tale scaricamento venga effettuato sistematicamente nel corso delle visite ambulatoriali oppure se medici/infermieri preferiscano revisionare i dati glicemici su altri supporti, cartacei o informatici. Attraverso questa web survey, AMD ha ottenuto una più accurata conoscenza delle possibili barriere che limitano l’ottimizzazione di questi aspetti. Queste informazioni diventano cruciali per la pianificazione di iniziative di monitoraggio e di formazione finalizzate a rendere più efficiente ed omogeneo sul territorio nazionale l’utilizzo dei dati del SMBG e la gestione delle problematiche legate all’adesione dei pazienti al trattamento.

Parole chiave Automonitoraggio glicemico, Diabete di tipo 1, Diabete di tipo 2, Cartella clinica informatizzata.

SUMMARY

Self-monitoring blood glucose (SMBG) is a key tool in diabetes care, used both for education and treatment. The use of SMBG is not uniform in all patients, since it is conditioned by pharmacological therapies, attitudes of doctors in prescribing SMBG, and different regional policies on reimbursement of strips. In addition, the systems adopted by different centers for SMBG data revision is inhomogeneous. Although most of all the blood glucose meters allows data download on electronic medical records, the download may be not performed systematically at each visit; in addition, physicians and / or nurses could prefer SMBG data revision based on the use of other paper or computerized tools. Through this web survey, AMD has obtained a more accurate knowledge of the possible barriers to the optimization of these practices. This information becomes crucial for the planning of monitoring and training initiatives aimed at making more efficient and homogeneous throughout the country the use of SMBG data and the management of problems related to the patient treatment adherence.

Key words Self-monitoring blood glucose, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Electronic medical records.

¹ CORESEARCH - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara.

² Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5, Chieri (TO).

³ U.O. di Diabetologia, Presidio Ospedaliero, Ravenna.

⁴ UO di Diabetologia Pinerolo ASL 3 TO.

⁵ Institut d’Investigación Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna.

INTRODUZIONE

Gli Annali AMD rappresentano uno strumento conoscitivo chiave per la rete dei servizi di diabetologia. Dalla nascita dell'iniziativa nel 2006 fino ad oggi sono stati compiuti molti passi avanti nell'identificazione dei principali aspetti dell'assistenza sui quali agire per garantire cure più appropriate. Gli effetti del monitoraggio sistematico della qualità della cura ha prodotto in pochi anni miglioramenti evidenti sia in termini di processi che di outcome clinici.

Per potenziare ulteriormente l'efficacia dell'iniziativa Annali, AMD intende coinvolgere nei prossimi anni i centri partecipanti in un uso sempre più intensivo dei dati della normale pratica clinica. Uno dei primi passi in questo senso, data la indiscutibile rilevanza clinica, dovrà riguardare l'analisi dei valori glicemici. Per ottimizzare l'efficacia dei trattamenti e in un'ottica di terapia personalizzata, sarà fondamentale poter esplorare in maniera più approfondita i valori di glicemia a digiuno e post-prandiale che caratterizzano la popolazione con diabete seguita dai centri e identificare nuovi potenziali indicatori di appropriatezza terapeutica.

D'altra parte, il monitoraggio domiciliare della glicemia (self-monitoring blood glucose, SMBG) rappresenta uno strumento chiave nella cura del diabete, utilizzato sia per scopi educativi che clinici. L'uso del SMBG non è omogeneo in tutti i pazienti, in quanto condizionato dalle terapie assunte, dalle abitudini prescrittive dei medici e dalle politiche regionali di prescrizione delle strisce reattive.

Inoltre, la modalità di revisione dei dati del SMBG può non essere omogenea tra i diversi centri. Oggi la quasi totalità dei glucometri consente lo scarico dei dati sulla cartella informatizzata, ma non è noto se tale scaricamento venga effettuato sistematicamente nel corso delle visite ambulatoriali oppure se medici/infermieri preferiscano revisionare i dati glicemici solo sul diario cartaceo o utilizzando altri supporti informatici.

OBIETTIVI E METODI

Date queste premesse, AMD in collaborazione con CORESEARCH e METEDA e grazie al supporto non condizionante di Sanofi ha promosso una iniziativa tesa a migliorare le attuali conoscenze sulle pratiche inerenti l'uso dei dati del SMBG e le abitudini dei clinici ad utilizzare la cartella elettronica per la registrazione dei dati del SMBG e della terapia.

L'iniziativa consta di due fasi:

- 1) La prima fase è la realizzazione di una web survey rivolta agli specialisti operanti nelle diabetologie;
- 2) La seconda fase è la realizzazione di una monografia degli Annali AMD incentrata sull'utilizzo dei dati dell'autocontrollo domiciliare della glicemia.

Questo report mostra i risultati della survey, che è stata disegnata per:

- Descrivere le pratiche inerenti la prescrizione e l'uso dei dati del SMBG nelle diverse tipologie di pazienti con diabete di tipo 1 e 2;
- Misurare quanto la cartella clinica elettronica venga considerata un supporto fondamentale per l'attività di scarico e revisione sistematica dei dati dell'autocontrollo glicemico;
- Selezionare i centri che, in virtù dell'abitudine ad utilizzare la cartella elettronica informatizzata per lo scarico e la revisione sistematica dei dati del SMBG, possedevano i requisiti per partecipare alla monografia degli Annali AMD sul tema dell'autocontrollo.

RISULTATI

La web survey si è conclusa nel 2015 ed in totale sono stati compilati 192 *questionari*. I partecipanti erano costituiti per il 49.4% da diabetologi, per il 30.9% da endocrinologi, per il 13.6% da internisti, e per il restante 6.2% da altre figure professionali.

SEZIONE 1 - PAZIENTI E SMBG

1. Indichi nella seguente tabella quanti pazienti delle diverse categorie terapeutiche segue presso il suo centro, a quanti in proporzione è stato prescritto il SMBG e il numero medio di strisce reattive prescritte mensilmente in base al regime terapeutico:

TIPOLOGIA PAZIENTI	Numero pazienti in carico (Mediana, Min, Max)	% pazienti ai quali è stato prescritto il SMBG (Mediana, Min, Max)	Numero medio di strisce prescritte/mese per ogni paziente (Mediana, Min, Max)
DM1 - Iniezioni multiple di insulina	120 (0-860)	100 (20-100)	125 (25-400)
DM1 - Microinfusore	10 (0-300)	100 (0-100)	150 (100-600)
DM2 - Solo dieta	123 (0-2000)	1 (0-100)	2 (0-100)
DM2 - Solo iporali/GLP-1 analoghi senza secretagoghi	475 (10-6400)	50 (0-100)	13 (0-100)
DM2 - Solo iporali/GLP-1 analoghi inclusi secretagoghi	700 (0-6500)	80 (10-100)	25 (8-90)
DM2 - Iporali + insulina	321 (30-5000)	100 (70-100)	50 (25-125)
DM2 - Insulina	470 (50-4653)	100 (80-100)	95 (25-1000)

2. Indichi nei gruppi DM2 il tipo di SMBG effettuato (%SI in ogni cella):

TIPOLOGIA SMBG	DM2 - Solo dieta	DM2 - Solo Iporali/GLP-1 analoghi senza secretagoghi	DM2 - Solo Iporali/GLP-1 analoghi inclusi secretagoghi	DM2 - Iporali + insulina	DM2 - Insulina
Monitoraggio a scacchiera	6,5	13,7	29,8	26,6	20,2
Monitoraggio a scacchiera a bassa densità	19,3	28,2	20,2	7,3	1,
Monitoraggio per la valutazione dell'iperglicemia a digiuno	6,5	8,9	5,6	17,7	3,2
Profilo a 6 punti/die ogni 2 settimane	0,8	5,6	8,9	7,3	6,4
Profilo a 7 punti/die per 3 giorni a trimestre	1,6	4,8	1,6	4,0	2,4
Profilo a 4 punti per 3 giorni/settimana di cui 1 festivo	1,6	4,0	7,3	12,1	12,9
Prima dei 3 pasti	0	0	1,6	7,3	20,2
Prima dei 3 pasti e prima di dormire	0	0	0	4,8	31,0

3. In che fasi della malattia viene effettuato il tipo di SMBG sopraindicato (%SI in ogni cella)?

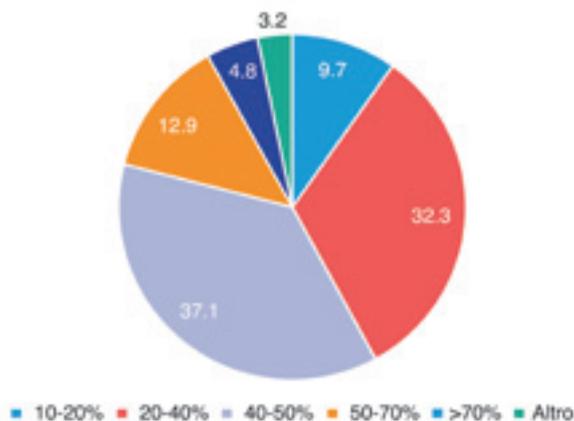
Tipologia SMBG	DM2 - Solo dieta	DM2 - Solo iporali/GLP-1 analoghi senza secretagoghi	DM2 - Solo iporali/GLP-1 analoghi inclusi secretagoghi	DM2 - Iporali + insulina	DM2 - Insulina
Sempre	4,0	14,5	28,2	44,3	46,8
All'inizio della terapia insulinica	2,4	2,4	2,4	9,7	8,9
Paziente alla diagnosi e periodicamente soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari	15,3	21,8	15,3	11,3	12,1
Automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente	9,7	13,7	11,3	7,3	4,0
In condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti	20,2	18,6	17,7	14,5	14,5

SEZIONE 2 - RUOLO VALUTAZIONE GLICEMIA POST-PRANDIALE

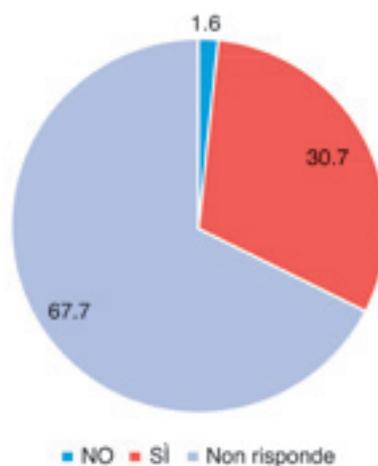
4. Nella sua opinione nella pratica clinica quando è importante la valutazione della glicemia post-prandiale nel paziente in trattamento con farmaci orali?

	%
Sempre	48,4
Quando la HbA1c è fuori target mentre la glicemia a digiuno (FPG) è sotto controllo	34,4
Quando la HbA1c è fuori target, indipendentemente dai valori di FPG glicemia a digiuno	14,1
Altro	3,1

5. Se possibile riportare di seguito secondo la sua opinione/esperienza la % dei pazienti con HbA1c >7%, glicemia a digiuno a target (o vicina al target) e glicemia post-prandiale >160-180 mg/dl nei pazienti in trattamento con 1 o 2 iporali/GLP-analoghi:



6. Revisiona abitualmente i dati del SMBG?



7. In una scala da 0 (minimo) a 10 (massimo), quanto è utile revisionare i dati del glucometro per discuterli con il paziente a scopo educativo?

Media (DS)
9,0 (1,4)

8. In una scala da 0 a 10, quanto è utile revisionare i dati del glucometro per modificare le terapie farmacologiche in corso?

Media (DS)
9,2 (1,2)

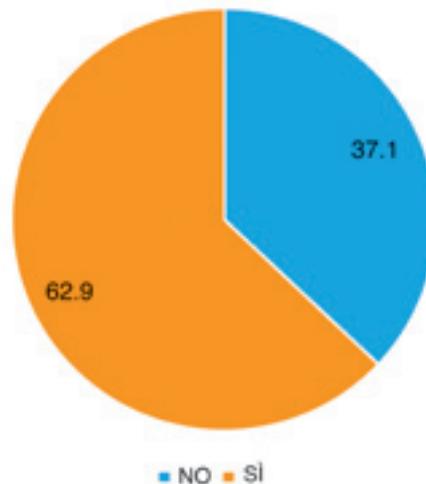
9. In una scala da 0 a 10, quanto è importante revisionare i dati del SMBG a scopo educativo e per modificare la terapia nelle diverse tipologie di pazienti con diabete?

TIPOLOGIA PAZIENTI	Educazione (da 0 a 10) (Media e DS)	Modifica terapia (da 0 a 10) (Media e DS)
DM1 - Iniezioni multiple di insulina	9,4 (1,1)	9,5 (1,0)
DM1 - Microinfusore	9,5 (1,4)	9,5 (1,3)
DM2 - Solo dieta	5,0 (3,4)	3,8 (2,9)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi senza secretagoghi	6,2 (2,7)	5,9 (2,5)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi inclusi secretagoghi	7,5 (1,8)	7,5 (1,8)
DM2 - Iporali + insulina	8,6 (1,2)	8,6 (1,2)
DM2 - Insulina	9,3 (1,0)	9,4 (0,9)

10. Quale supporto preferisce per revisionare i dati del SMBG? Faccia una classifica da 1 (preferito) a 3.

	% di risposte "1"	% di risposte "2"	% di risposte "3"
Diario cartaceo	30,6	24,2	45,2
Software specifico del glucometro	16,1	41,9	41,9
Cartella clinica informatizzata	53,2	33,9	12,9

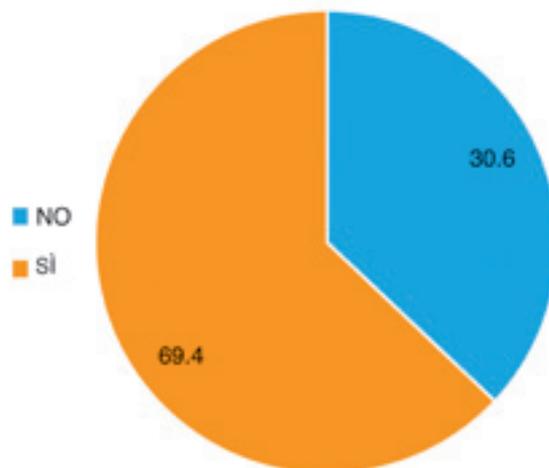
11. Scarica abitualmente i dati del glucometro?



12. Indicativamente, in quale percentuale di pazienti è solito scaricare i dati del glucometro?

Media (DS)
43,1 (35,6)

13. Questa percentuale varia in accordo alle classi terapeutiche?



14. Riporti in tabella in quale percentuale di pazienti è solito scaricare i dati del glucometro in base alla categoria terapeutica:

TIPOLOGIA PAZIENTI	Media (DS)
DM1 - Iniezioni multiple di insulina	66,2 (39,0)
DM1 - Microinfusore	61,2 (44,3)
DM2 - Solo dieta	10,5 (26,8)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi senza secretagoghi	25,8 (33,9)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi inclusi secretagoghi	39,7 (40,0)
DM2 - Iporali + insulina	47,7 (41,9)
DM2 - Insulina	58,3 (39,3)

15. È solito scaricare i dati dei glucometri:

	%
Solo sulla cartella clinica informatizzata	29,0
Solo utilizzando i software forniti con i diversi modelli di glucometro	12,9
Sia sulla cartella clinica informatizzata che utilizzando i software forniti con i diversi modelli di glucometro	22,6
Sulla cartella clinica informatizzata o utilizzando i software, dipende dal modello di glucometro	22,6
Non scarico mai i dati dei glucometri	12,9

16. Quale cartella clinica informatizzata utilizza per la gestione dei pazienti in carico?

	%
Non uso una cartella clinica informatizzata	1,6
Eurotouch	4,8
Mystarconnect	93,6
Argos	0
Altro, specificare	0

17. In una scala da 0 a 10, quanto è facile revisionare i dati del glucometro:

	Media (DS)
Sul diario cartaceo	6,0 (2,7)
Sui software forniti con i glucometri	6,1 (2,8)
Sulla cartella clinica informatizzata	7,3 (2,8)

18. In una scala da 0 a 10, quanto è utile revisionare i dati del glucometro:

	Media (DS)
Sul diario cartaceo	6,6 (2,8)
Sui software forniti con i glucometri	6,9 (2,7)
Sulla cartella clinica informatizzata	8,2 (2,4)

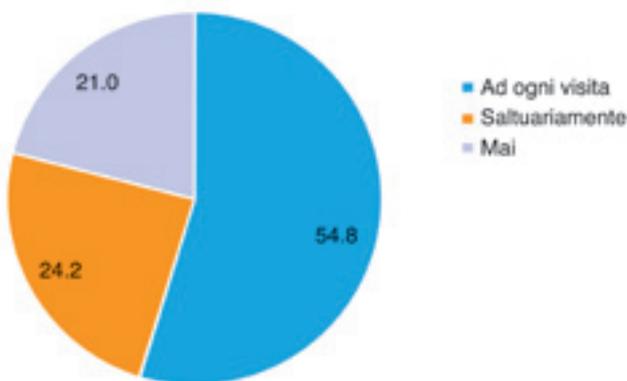
19. Quanti diversi modelli di glucometro utilizza nella sua pratica clinica? Indichi un numero:

Media (DS)	Range
8,5 (3,9)	3-20

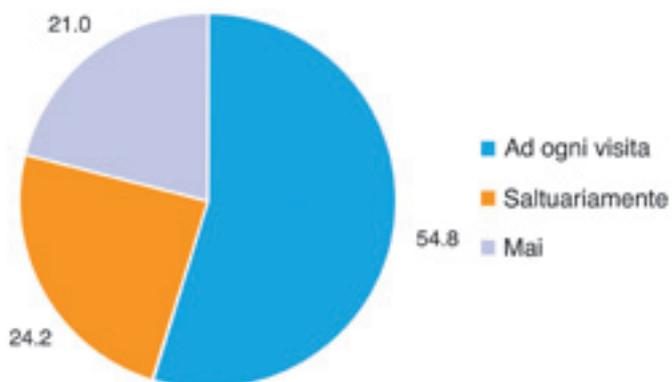
20. Di quanti di questi modelli è in grado di scaricare i dati sulla cartella clinica informatizzata per revisionarli? Indichi un numero:

Media (DS)	Range
5,6 (4,1)	0-20

21. Con quale frequenza è solito revisionare i dati del glucometro?



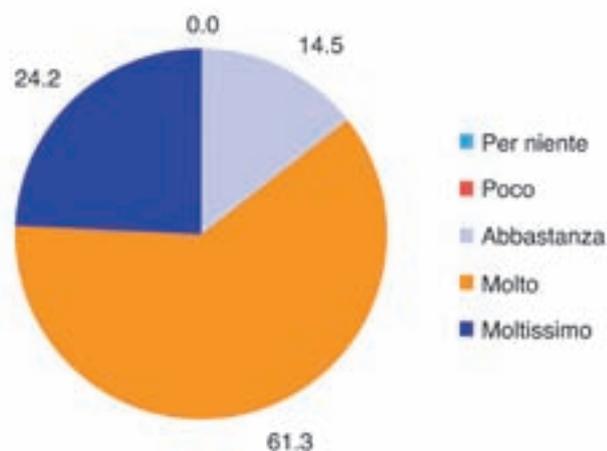
22. Con quale frequenza è solito scaricare i dati del glucometro sulla cartella informatizzata?



23. Quanto ritiene utile revisionare i dati del SMBG nei seguenti casi? Assegni un voto da 0 a 10 a ciascuno di questi casi.

	Media (DS)
In caso di terapia con iporali/glp-analoghi	5,7 (2,6)
In caso di terapia insulinica	9,0 (1,8)
In caso di cambio di terapia	8,8 (1,8)
In caso di cattivo controllo metabolico	9,0 (1,8)
In caso di ipoglicemie frequenti	9,3 (1,6)
Quando è necessario verificare l'attendibilità del diario glicemico del paziente	7,8 (2,5)
Per scopi educativi	7,9 (2,1)

24. Durante la visita diabetologica quanto ritiene importante revisionare i dati della glicemia post-prandiale?



25. Considerando le diverse tipologie di pazienti con diabete, per quanti sono stati scaricati i dati del SMBG nella cartella clinica informatizzata almeno una volta nel corso dell'anno 2013?

TIPOLOGIA PAZIENTI	Media (DS)
DM1 - Iniezioni multiple di insulina	51,3 (42,4)
DM1 - Microinfusore	44,6 (45,9)
DM2 - Solo dieta	12,3 (29,8)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi senza secretagoghi	23,4 (32,9)
DM2 - Solo iporali/GLP-analoghi inclusi secretagoghi	30,6 (36,5)
DM2 - Iporali + insulina	46,2 (63,4)
DM2 - Insulina	52,1 (49,5)

26. Quali considera i principali problemi/difficoltà allo scarico sistematico dei dati sulla cartella informatizzata? Assegni un voto da 0 a 10 a ciascuna di queste voci:

	Media (DS)
Difficoltà tecniche per scaricare i dati	5,0 (3,3)
Troppi diversi glucometri	4,9 (3,3)
Mancanza di capacità ad eseguire lo scarico dei dati	2,9 (2,7)
Mancanza di capacità a leggere ed interpretare i dati	1,9 (2,3)
Mancanza di utilità della revisione dei dati	1,8 (2,1)
Mancanza di tempo	5,1 (3,8)

SEZIONE 3 - AUTOCONTROLLO E TERAPIA INSULINICA

27. Nel caso si utilizzi l'autocontrollo glicemico per la titolazione delle dosi di insulina, abitualmente si riporta in cartella lo schema di titolazione dell'insulina definito per il paziente?

	Sì %	NO %
Basale	28,1	71,9
Prandiale	27,6	72,4

28. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso, abitualmente riporta dosi e frequenza della somministrazione dell'insulina in cartella?

	Sì %	NO %
Basale	27,6	72,4
Prandiale	24,5	75,5

29. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso è solito verificare l'adesione del paziente alla terapia?

- Sì: 100%
- No: 0%

30. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso è solito verificare se tale condizione è secondaria a paura delle ipoglicemie:

- Sì: 100%
- No: 0%

CONCLUSIONI

Questa survey ha rappresentato il primo fondamentale step di questo articolato percorso. La survey ha permesso di chiarire che:

- A parità di classe di trattamento, esiste un'ampia variabilità nel numero medio di strisce mensili prescritte ed una discreta variabilità negli schemi di SMBG adottati;
- Sebbene l'utilità della revisione del diario del SMBG a "scopo educativo" e per "modificare la terapia" sia considerata molto elevata, l'utilizzo dei dati glicemici è in molte realtà ancora sub-ottimale;
- I comportamenti sono eterogenei anche per quanto riguarda il supporto utilizzato per la revisione dei dati del SMBG, sebbene lo scarico dei dati dei glucometri sulla cartella informatizzata sia il sistema preferito dalla maggioranza dei partecipanti;
- La mancanza di tempo, le difficoltà tecniche e l'elevato numero di glucometri, non tutti compatibili con la cartella clinica elettronica, sono i principali problemi emersi per un uso più efficiente dei dati del SMBG;
- Di riflesso, anche l'uso della cartella per registrare le informazioni sulla terapia insulinica non è omogeneo.

Attraverso una più accurata conoscenza delle possibili barriere che limitano l'ottimizzazione di questi aspetti, AMD otterrà informazioni utili per la pianificazione di iniziative di monitoraggio e di formazione finalizzate a rendere più efficiente ed omogeneo sul territorio nazionale l'utilizzo dei dati del SMBG e la gestione delle problematiche legate all'adesione dei pazienti alla terapia.

Elenco partecipanti (in ordine di data compilazione questionario):

Giovanni Ridola - Palermo; Emilio Rastelli - Riccione; Francesco D'Agati - Palermo; Adriano Gatti - Napoli; Giovanni Saitta - Messina; Donata Richini - Esine; Francesca Spanu - Cagliari; Rocco Bulzomi - Roma; Antimo Aiello - Campobasso; Gilberto Laffi - Bologna; Stefano Fazion - Mantova; Giovanni Paolo Carlesi - Novi Ligure; Francesco Mario Gentile - Rutigliano; Andrea Del Buono - Cellole; Stefano De Riu - Nocera Inferiore; Graziano Santantonio - Civitavecchia; Alberto Rocca - Milano; Mauro Stroppiana - Nizza Monferrato; Roberto Anichini - Pistoia e Pescia; Valeria Manicardi - Montecchio Emilia; Luca Zenoni - Seriate; Sergio Leotta - Roma; Francesco Caraffa - Ciriè;

Marco Comaschi - Rapallo; Dario Pelizzola - Ferrara; Arcangela Garofalo - Vittoria; Concetta Suraci - Roma; Illidio Meloncelli - San Benedetto del Tronto; Paolo Di Bartolo - Ravenna; Alessandro De Palma - Massa Marittima; Giovanni Amedeo Di Nucci - Agnone; Daniela Antenucci - Lanciano; Claudia Arnaldi - Viterbo; Sonia Lucchesi - Livorno; Anna Rosa Bogazzi - Venaria Reale; Sandro Gentile - Napoli; Giovanna Angotzi - Soverato; Franco Travaglino - Biella; Paolo Marengo - Garbagnate Milanese; Cinzia Massafra - Cologno Monzese; Emira Dal Moro - Reggio Calabria; Andrea Nogara - Chioggia; Mario Laudato - Maddaloni; Mario Manunta - Palermo; Giorgio Versari - Chiavari; Adolfo Pacifico - Sassari; Alberto Blatto - Torino; Alessandra Clerico - Torino; Riccardo Fornengo - Chivasso; Carla Tortul - Monfalcone; Luca Lione - Savona; Giuseppe Marelli - Desio; Riccardo Candido - Trieste; Nicoletta Musacchio - Milano; Caterina Bonetto - Carmagnola; Lorenzo De Candia - Terlizzi; Giuseppe Felace - Spilimbergo; Maria Chantal Ponziani - Novara; Carlo Lalli - Spoleto; Francesco Mastinu - Oristano; Rosanna Piro - Paola; Mauro Andreani - Urbino; Alfonso Gigante - Nuoro; Elisabetta Marchesi - Parma; Sergio Cabras - Oristano; Paolo Emilio Marchetto - Merano; Gabriella Garrapa - Fano; Marcello Monesi - Ferrara; Stefano Masi - Nocera Inferiore; Mario Velussi - Aurisina; Annamaria Nuzzi - Alba; Carmela Vinci - San Donà Di Piave; Mauro Stroppiana - Nizza Monferrato; Giuseppe Di Giovanni - Napoli; Ida Mangone - Vimercate; Daniela Gallo - Ciriè; Laura Tonutti - Udine; Rita Cavani - Modena; Maria Luisa Allotta - Trapani; Francesco Caraffa - Ciriè; Giovanni Ridola - Palermo; Marco Mamelì - Sorgono; Maria Chantal Ponziani - Novara; Diego Carleo - Melito e Casoria; Emanuela Cannarsa - Atri; Bruno Angiulli - Ercolano; Elisabetta Torlone - Perugia; Cristiana Baggione - Firenze; Emira Dal Moro - Reggio Calabria; Marilena Lanero - Acqui Terme; Lina Clementi - San Benedetto Del Tronto; Antonino Cimino - Brescia; Cesare Vincenti - Maglie; Luigi Puccio - Catanzaro; Sergio Tondini - Castel Del Piano; Massimo Boemi - Ancona; Rosanna Piro - Paola; Juliette Grosso - Castel Di Sangro; Roberta Gaudio - Colleferro; Rosanna Toniato - Padova; Giampaolo Magro - Cuneo; Paola Pisanu - Muravera; Diletta Ugolotti - Parma; Caterina Bonetto - Carmagnola; Giuseppe Cheluci - Cavalese; Elena Mularoni - Torino; Anna Carbone - Lodi; Ercole D'ugo - Vasto; Antonio Guaglianone - Cetraro; Vincenzo Paciotti - Avezzano; Riccardo De Luca - Torino; Laura Tonutti - Udine; Enrico Pergolizzi - Pinerolo; Maria Antonella Zampini - Copparo; Giuseppe Armentano - Rossano; Giorgio Grassi - Torino; Francesca Novara - Trapani; Angelo Foglia - Napoli; Giuliana La Penna - Pescara; Rosanna Piro - Paola; Juliette Grosso - Castel Di Sangro; Silvia Calebich - Ome; Albino Massidda - Lanusei; Patrizia Li Volsi - Sacile; Giuseppe Pozzuoli - Caserta; Giovanni Ridola - Palermo; Francesco Calcaterra - Schio; Giuseppe Saglietti - Omegna Verbania Domodossola; Ida Mangone - Vimercate; Emilia Martedì - Portici; Paola Pisanu - Muravera; Maria Antonella Fulantelli - Palermo; Ferruccio D'Incau - Feltre; Carlo Augusto Lovagnini-Scher - Cusano Milanino; Roberta Assalonir - Monfalcone; Elisabetta Tommasi - Trieste; Elisa Forte - Terracina; Franco Travaglino - Biella.

