

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

J AMD - The Journal of AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

Marco Gallo
Giuseppina Russo
Basilio Pintaudi
Andrea Da Porto

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito
journal@jamd.it

Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Domenico Mannino

Vice-Presidente

Paolo Di Bartolo

Consiglieri

Alberto Agliarolo
Amodio Botta
Riccardo Candido
Riccardo Fornengo
Alfonso Gigante
Antonino Lo Presti
Ernesto Rossi
Giovanni Sartore
Franco Tuccinardi

Segretario

Giovanni Perrone

Tesoriere

Gaudenzio Stagno

Presidenti regionali

Abruzzo V. Paciotti

Calabria G. Armentano

Campania G. Romano

Emilia Romagna D. Zavaroni

Friuli-Venezia Giulia R. Assaloni

Lazio L. Morviducci

Liguria L. Lione

Lombardia A. Giancaterini

Marche E. Tortato

Molise S. Di Vincenzo

Piemonte-Valle d'Aosta A.R. Bogazzi

Puglia-Basilicata P. Montedoro

Sardegna F. Spanu

Sicilia A. Chiavetta

Toscana A.M. Di Carlo

Umbria M.L. Picchio

Veneto-Trentino Alto Adige A. Senesi

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di Giugno 2019**

Indice

Editoriale

- 4** **Storie dal mondo, #MakeInsulinAffordableAgain - Stories from the world, #MakeInsulinAffordableAgain**
L. Monge

Articoli originali

- 6** **Applicabilità dei CVOT sugli SGLT-2i in un ambito di popolazione real world di pazienti con diabete tipo 2 - CVOTs applicability on SGLT-2i in a real world population of type 2 diabetes patients**
V. Manicardi, R. Candido, D. Cucinotta, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, F. Tuccinardi
- 19** **Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete - From Ptolemy to Copernicus: a new proposal for the care of diabetes**
M.C. Ponziani
- 28** **L'approccio del team diabetologico all'educazione terapeutica alla dietoterapia in diverse situazioni cliniche: nostra esperienza - The approach of diabetological team to educational therapy of nutrition therapy in different clinical setting: our experiences**
D. Zavaroni, M. Michelini, M. Grimaldi, G. Calzolari, E. Manicardi, G. Mazzioni, A. Luberto

Reviews

- 35** **La chirurgia bariatrica quale possibile scelta per la terapia e la prevenzione delle patologie del piano pelvico - Bariatric surgery as a possible choice for therapy and prevention of pelvic floor dysfunctions**
A.C. Bossi, O. Caruso, P. Previtali, M. Alessiani
- 41** **Ottimizzazione della terapia con insulina basale nel DM2: add-on di GLP-1 RA in associazione libera e in combinazione pre-costituita - Basal insulin treatment optimization in T2DM: GLP-1 Receptor Agonists in loose addition or in fixed dose combination**
G. Formoso, M.P.A. Baldassarre, A. Consoli

Punti di vista

- 54** **La precisione clinica - Clinical precision**
A. De Micheli
- 57** **L'evoluzione continua della diabetologia tra aggiornamenti scientifici e cambiamenti social - The continuous evolution of diabetology between scientific updates and social changes**
C.B. Giorda

- 60** **La memoria metabolica nel mondo reale: nuove prove - Legacy effects in the real world: new evidences**
A. Ceriello
- Survey**
- 62** **Percezione della figura del podologo in Italia, da parte del medico endocrinologo e di area metabolica – Perception of the podologist profession in Italy, by the doctor endocrinologist and metabolic area**
G. Federici, G. Canzoneri, A. Hazbiu, M. Sepe, I. Teobaldi
- Attività delle sezioni regionali**
- 70** **Congresso Interassociativo AMD-SID Veneto e Trentino Alto Adige «Obiettivo Diabete» – AMD-SID Veneto and Trentino Alto Adige Interassociation Congress «Objective Diabetes»**
Padova, 24 novembre 2018
- Le news di AMD**
- 76** **Newsletter Annali AMD n. 25 - AMD Annals Newsletter n. 25**
79 **Newsletter Rete di Ricerca n. 40 - AMD Research Network Newsletter n. 40**
- 82** **Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup**

Temi

Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale
- Vita associativa AMD - Associazionismo

EDITORIAL / EDITORIALE

Storie dal mondo, #MakeInsulinAffordableAgain

Stories from the world,
#MakeInsulinAffordableAgain

L. Monge¹

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

A noi torinesi, se non ci sono le Olimpiadi, capita talvolta di avere la sensazione di vivere in un ambito provinciale: Milano ci surclassa, le città d'arte ci snobbano, non abbiamo il mare... e allora mi consolo con uno sguardo internazionale sul mondo (del diabete) affidato alla nostra copertina, la prima di un ciclo che vorrebbe raccontare storie di ordinario diabete nel mondo.

“Tiene insulina?” è tutto quello che sa dire la signora americana in una farmacia di Tijuana in Messico, e la copertina vuole raccontarci questa storia, un po' surreale, di paesi che costruiscono muri per proteggersi e di cittadini che li superano per procurarsi quanto nel loro paese non è sostenibile anche con un reddito medio, ma senza un'assicurazione adeguata. Leggete il blog “Crossing borders to afford insulin” e capirete. I prezzi di listino dell'insulina negli USA sono aumentati vertiginosamente negli ultimi anni. Tra il 2002 e il 2013, il prezzo medio dell'insulina è quasi triplicato. Un problema che ha indotto l'ADA a pubblicare nel 2018 un Position Statement sull'accessibilità alle insuline: un documento di buoni intenti, più etico che operativo; a oggi una persona su quattro con diabete di tipo 1 deve “razionare” la dose insulina a causa dei costi.

Non basta. Su Medscape lo scorso 15 aprile è comparso un articolo dal titolo “Back to the Future: Relearning How to Use Human Insulin”, in cui il Prof. Shubrook diabetologo della Touro University California propone il “felice” ritorno nelle cure primarie all'uso delle insuline umane... tornare alle siringhe, perché non alle NPH? Uno sguardo sul mondo fa bene per capire qual è il privilegio di un modello di SSN universalistico.

E il “real word” riempie di contenuti il nostro numero a partire da un importante articolo firmato *in primis* da Valeria Manicardi, coordinatrice del Gruppo Annali AMD. Nell'articolo, particolarmente gradito anche perché “prodotto” di una straordinaria risorsa di AMD come gli Annali, viene proposta una valutazione della trasferibilità dei risultati dei recenti CVOT sugli SGLT2i alla normale pratica clinica nei pazienti con diabete tipo 2 dei nostri ambulatori. L'articolo è la sintesi di un numero speciale di JAMD, la Monografia sul data base degli Annali AMD 2018 dal titolo “Applicabilità di una serie di studi clinici SGLT-2i CVOT in un ambito di popolazione real word di pazienti con DM2” (<https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2019/05/AMD-Monografia-SGLT-2i-web-protetto.it>). Le riflessioni che nascono dal lavoro di Manicardi ci portano ad affermare che molti dei nostri pazienti potrebbero beneficiare di trattamenti che nei



OPEN
ACCESS

Citation L. Monge (2019) Storie dal mondo, #MakeInsulinAffordableAgain JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published June, 2019

Copyright © 2019 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari e renali. Attualmente, solo una piccola quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento con questi farmaci, mentre un uso appropriato di queste molecole potrebbe, attraverso una riduzione sostanziale di morti, infarti del miocardio e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, contribuire a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con diabete tipo 2.

Al *real word* si rifà un prezioso commento di Antonio Ceriello su un tema a lui caro come la "memoria metabolica": precocità, superamento dell'inerzia, ottimizzazione rimangono parole chiave per garantire ai nostri pazienti «una buona qualità di vita, che è l'obiettivo principe di una moderna medicina».

Una moderna medicina che ci viene aggiornata attraverso le efficaci e pragmatiche riflessioni di Carlo Giorda sulle novità della diabetologia/2019 e dalla

"copernicana" proposta per la cura del diabete di Maria Chantal Ponziani.

L'articolo di Ponziani parte dall'esigenza clinica quotidiana di scegliere il farmaco più adatto nel singolo paziente, oltre che in relazione al suo fenotipo diabetico, in relazione alle comorbidità presenti, che inevitabilmente condizioneranno il nostro approccio e le nostre scelte farmacologiche, e giunge a proporre un algoritmo per la scelta del farmaco oltre la metformina. Un approccio che, come ci ricorda Alberto De Micheli in uno dei suoi sempre puntuali commenti, è già stato in parte affrontato nell'Algoritmo Terapeutico di AMD, ma che l'articolo esplora nel dettaglio presentando quanto è disponibile in letteratura su efficacia e sicurezza in relazione ai singoli organi. Tracce molto interessanti, che stimolano dibattito e considerazioni molteplici, in naturale evoluzione alla luce dei nuovi trial, molto utili soprattutto a noi diabetologi clinici.

Buona lettura.

RESEARCH ARTICLE

Applicabilità dei CVOT sugli SGLT-2i in un ambito di popolazione real world di pazienti con diabete tipo 2

CVOTs applicability on SGLT-2i in a real world population of type 2 diabetes patients

V. Manicardi¹, R. Candido², D. Cucinotta³, A. Nicolucci⁴, A. Rocca⁵, M.C. Rossi⁴, F. Tuccinardi⁶

¹ Coordinatore Annali AMD - Reggio Emilia. ² Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste. ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina. ⁴ CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. ⁵ Struttura Semplice Diabetologia e Malattie Metaboliche “Giovanni Segalini”, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, ASST Nord Milano. ⁶ Struttura Complessa Diabetologia, Ospedale di Formia, Azienda USL Latina.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY To evaluate the generalizability of the results of recent CVOTs on SGLT2i (EMPA-REG OUTCOMES, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 and VERTIS-CV) in patients with T2DM in the real world.

DESIGN AND METHODS Database of AMD Annals 2018 was used in this study, including all patients cared for by 222 diabetes centers during 2016. Starting from the eligibility criteria adopted in the different trials, the analysis aimed to identify the subjects potentially eligible for each trial, compare their characteristics with those of the population recruited in the trials, and evaluate the current use of these drugs among the potentially eligible patients registered in AMD Annals database.

RESULTS The evaluable cases (i.e. presence of information on all eligibility criteria) ranged from 149.064 for the CANVAS to the 342.205 subjects for the EMPAREG-OUTCOME. Overall, the eligible patients in AMD Annals ranged from 40,039 for the EMPAREG OUTCOME study (11.7%) to 144,166 (55.9%) for DECLARE-TIMI 58. The percentage of patients actually treated ranged from 4.4% (6.373) for DECLARE-TIMI 58 to 6.6% (2.917) for CANVAS. As compared to RCTs’ populations, AMD Annals population was older, included a larger proportion of women, showed slightly lower BMI and better metabolic control, and longer diabetes duration. Prevalence of major cardio-cerebrovascular events was lower, while the percentage of subjects with peripheral vasculopathy was higher; the proportion of subjects with reduced glomerular filtrate or albuminuria and diabetic retinopathy was higher.

CONCLUSIONS The generalizability of CVOTs’ results to the real world patients is only partial, because the populations are quite different. A very low clinical use of SGLT-2i is documented. This is at least in part due to the strict AIFA criteria for reimbursement, which reduce the pro-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. Manicardi, R. Candido, D. Cucinotta, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, F. Tuccinardi (2019). Applicabilità dei CVOT sugli SGLT-2i in un ambito di popolazione Real World di pazienti con diabete tipo 2. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2019

Accepted May, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Manicardi et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

portion of patients who could benefit from treatment with SGLT2i on major cardiovascular events and mortality; however, an identical advantage of the treatment obtained in RCTs cannot be hypothesized in the AMD Annals population.

KEY WORDS type 2 diabetes; CVOT; real world; generalizability; SGLT2i.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Valutare la trasferibilità dei risultati dei recenti CVOT su SGLT2i (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e VERTIS-CV) alla normale pratica clinica, in pazienti con DM2 del mondo reale.

DISEGNO E METODI Per questa analisi sono stati utilizzati i dati degli Annali AMD 2018, riferiti a pazienti attivi nell'anno 2016 su 222 servizi di diabetologia. Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei diversi trials, l'analisi intende: individuare i soggetti potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione, confrontandone le caratteristiche con quelle della popolazione reclutata nei trials; valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti "eleggibili".

RISULTATI I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) variano dai 149.064 del CANVAS ai 342.205 soggetti di EMPAREG OUTCOME. Complessivamente, i soggetti degli Annali "eleggibili" variano dai 40.039 per lo studio EMPAREG OUTCOME (11,7%) ai 144.166 (55,9%) per DECLARE-TIMI 58. La percentuale dei pazienti effettivamente trattati passa dal 4,4% (6.373) per DECLARE-TIMI 58 al 6,6% (2.917) per CANVAS. La popolazione Annali, rispetto agli RCT, risulta più anziana, con prevalenza di donne analoga o superiore, con BMI leggermente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante maggiore durata del diabete. È più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è analoga o più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Risulta invece maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria e retinopatia diabetica.

CONCLUSIONI La trasferibilità dei CVOT nel mondo reale è solo parziale, perché ricade su popolazioni in parte differenti. L'impiego clinico ancora molto basso degli SGLT-2i, dovuto anche alla "restrizione" della rimborsabilità per la normativa AIFA, riduce la quota dei soggetti che potrebbero beneficiare dei vantaggi su eventi cardiovascolari maggiori e mortalità, anche se non è attualmente possibile ipotizzare l'ottenimento di un analo-

go beneficio, nella popolazione degli Annali, nel caso venissero applicate le medesime modalità di trattamento degli RCT.

PAROLE CHIAVE diabete T2; CVOT; real world; trasferibilità; SGLT2i.

Introduzione

Il miglioramento degli esiti cardiovascolari (CV) nel diabete di tipo 2 (DM2) è un obiettivo ormai consolidato della cura della malattia. A seguito dei Cardiovascular Outcome Trials (CVOT) richiesti dagli enti regolari per la valutazione della sicurezza CV dei farmaci, le prospettive terapeutiche del DM2 hanno subito profonde modifiche, passando dal semplice obiettivo glicemico ad un approccio più olistico di beneficio a lungo termine sulle complicanze. Tra i nuovi farmaci testati nell'ambito dei CVOT, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono, assieme agli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1), quelli che hanno mostrato i risultati migliori, documentando non solo l'assenza di un eccesso di rischio CV rispetto al placebo, ma anche un ruolo protettivo sull'endpoint primario composito (morte CV, infarto del miocardio e ictus) o sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Il beneficio degli SGLT2i è legato al meccanismo d'azione di tali farmaci, che abbassano la glicemia riducendo il riassorbimento di glucosio dal tubulo renale prossimale nel rene, con conseguente escrezione del glucosio in eccesso nelle urine ed effetti positivi conseguenti sul peso corporeo e la pressione arteriosa.

Finora sono stati conclusi 3 diversi CVOT: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), mentre un quarto studio (VERTIS-CV, ertugliflozin) è ancora in corso⁽¹⁻⁶⁾.

Tutti questi studi hanno coinvolto pazienti con pregresso evento cardiovascolare maggiore o ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha arruolato adulti con storia di infarto del miocardio, presenza di malattia coronarica, angina, ictus o arteriopatia periferica. Sono stati inclusi oltre 7.000 pazienti con un'età media di 63 anni^(1,2). Nello studio CANVAS sono stati inclusi due sottogruppi di pazienti: età di 30 anni o più con storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica oppure età di 50 anni o più, senza storia nota di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica ma con due o più fattori di rischio

pre-specificati in aggiunta al diabete. Sono stati inclusi più di 10.000 pazienti con un'età media di 63 anni, dei quali il 66% presentava storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica⁽³⁾. Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha incluso un'ampia popolazione di soggetti di mezza età o anziani, con o senza storia di malattia cardiovascolare. Sono stati inclusi oltre 17.000 pazienti di età media di 64 anni, dei quali il 41% con storia pregressa di malattia cardiovascolare e il 59% con fattori di rischio cardiovascolare multipli^(4,5). Infine, lo studio VERTIS-CV ha arruolato solo pazienti con pregresso evento cardiovascolare, per un totale di oltre 8.000 soggetti di età media di 64 anni⁽⁶⁾.

Gli studi portati a termine hanno dimostrato una riduzione significativa verso placebo del rischio dell'endpoint primario composito del 14% sia nell'EMPA-REG che nel CANVAS, mentre nel DECLARE TIMI è stata evidenziata una riduzione del 17% del rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Nonostante le linee-guida emanate da FDA per standardizzare il disegno e la conduzione dei CVOT, esistono sostanziali differenze tra questi trial in termini di criteri di selezione dei pazienti eleggibili (età, HbA1c di partenza, definizione di rischio CV e presenza dei fattori di rischio). Questo aspetto è critico per ragionare sulla generalizzabilità e la trasferibilità dei risultati alla popolazione reale vista negli ambulatori di diabetologia.

L'analisi proposta, con l'obiettivo di fornire uno strumento di interpretazione pratica delle tante evidenze scientifiche provenienti dalla letteratura, è rivolta a valutare l'applicabilità di diversi studi clinici SGLT-2i CVOT in un ambito di popolazione di pazienti con DM2 in condizioni di normale pratica clinica. Essa punta ad identificare in particolare l'applicabilità degli studi: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE e VERTIS in pazienti adulti sulla base dei dati disponibili nel registro Annali AMD, fonte ampiamente rappresentativa della realtà assistenziale diabetologica italiana.

Obiettivo di questa analisi è valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT su SGLT2i alla normale pratica clinica, in pazienti con DM2 del mondo reale.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei diversi studi, l'analisi intende:

- esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
- confrontare le caratteristiche della popolazione eleggibile registrata nel database Annali con quelle della popolazione reclutata nei trial

- valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità degli studi.

Materiali e metodi

In questo studio sono stati utilizzati i dati degli Annali 2018, riferiti ai pazienti attivi nell'anno 2016.

Il database utilizza i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano, che hanno ottenuto la autorizzazione dei Comitati Etici delle Aziende Sanitarie di appartenenza.

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti, il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio nel periodo in esame.

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI.

I farmaci anti-iperlipemicizzanti, anti-ipertensivi, ipolipemicizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Il denominatore delle analisi è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i.

Le complicanze sono state classificate secondo le codifiche ICD-9CM.

In tabella 1 sono espresse le analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione al disegno degli studi e in tabella 2 le analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione alla popolazione arruolata e ai risultati ottenuti.

Risultati

1. STUDIO EMPA-REG OUTCOME

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di

HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 40.039 soggetti (11,7%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio EMPAREG OUTCOME (Figura 1). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità, 2.073 (5,2%) risultano trattati con SGLT2i.

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio EMPAREG OUTCOME emergono numerose differenze (Tabella 3)⁽²⁾. In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI leggermente più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per

Tabella 1 | Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione al disegno degli studi.

	EMPA-REG outcome	CANVAS program	DECLARE-timi 58	VERTIS-CV
SGLT2i in studio	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Gruppo di controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
N	7.020	10.142	17.160	8.238
Setting	590 centri in 42 Paesi	667 centri in 30 Paesi	882 centri in 33 Paesi	34 Paesi
Endpoint primario	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale

Tabella 2 | Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione alla popolazione arruolata e ai risultati ottenuti.

Endpoint	EMPA-REG outcome	CANVAS PROGRAM	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
	Roberto Cocchi	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)	63	63	65	64
HbA1c media (%)	8,1	8,2	8,3	8,3
Stato cardiovascolare (%)				
Malattia CV accertata	>99%	66%	41%	>99%
Fattori di rischio multipli	-	34%	59%	-
MACE (Mortalità CV + infarto non fatale + ictus non fatale)*	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)	-
Mortalità CV*	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	-
Mortalità totale*	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	-
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco*	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	-

*Hazard ratio e intervallo di confidenza al 95%

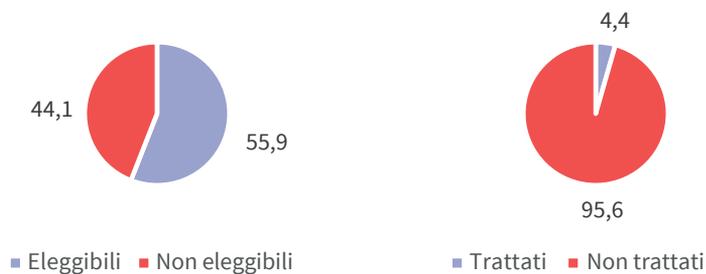
Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio EMPAREG OUTCOME e trattati con SGLT2i tra i soggetti eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio CANVAS e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio DECLARE-TIMI 58 e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio VERTIS-CV e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Figura 1 | Pazienti eleggibili per i 4 CVOT e pazienti trattati tra gli eleggibili.

Tabella 3 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio EMPAREG OUTCOME.

Variabile		Annali	EMPAREG outcome
N		40.039	7.034
Sesso (%)	Donne	31,6	28,5
	Uomini	68,4	71,5
Età (anni)		72,7±9,0	63,1±8,6
Fumatori (%)		16,9	13,0
Body mass index (kg/m²)		29,3±4,8	30,6±5,3
Durata del diabete (anni)	≤5 anni	12,5	18,0
	5-10 anni	18,0	24,9
	>10 anni	69,5	57,1
HBA1C (%)		7,9±0,7	8,1±0,8
Ipoglicemizzanti (%)	Metformina	54,1	73,8
	Secretagoghi	28,3	42,7
	Glitazonici	3,2	4,3
	DPPIV-Inibitori	20,2	11,3
	GLP-1 RA	3,4	2,8
	Insulina	56,4	48,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	157,8±37,3	162,2±42,5
	Colesterolo LDL	84,2±30,8	84,9±34,8
	Colesterolo HDL	45,8±12,7	46,3±11,6
	Trigliceridi	146,0±86,9	168,0±123,9
Ipolipemizzanti (%)	Statine	72,2	76,6
	Fibrati	2,7	9,0
Pressione arteriosa (mmhg)	Sistolica	135,9±18,4	135±17
	Diastolica	75,4±9,3	77±10
Antiipertensivi (%)		86,9	94,4
	Diuretici	47,4	-
	Beta-bloccanti	54,6	80,3
	Calcio-antagonisti	27,1	30,1
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,4	80,3
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	55,4	39,6
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	69±20	74±21
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ² (%)	36,2	25,5
Malattia cardiovascolare (%)	Cardiopatía ischemica	44,2	57,3
	Infarto del miocardio	17,8	46,6
	By-pass coronarico	13,0	24,7
	Ictus	15,4	23,2
	Arteriopatía arti inferiori	39,4	20,6
Antiaggreganti (%)	Aspirina	62,8	85,2

l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

2. STUDIO CANVAS

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 149.064 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 43.883 (29,4%) pazienti soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, 2.917 (6,6%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1). Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio CANVAS emergono molte differenze (Tabella 4) 3. In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 7 anni e con maggiore durata

Tabella 4 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio CANVAS.

		Annali	Canvas
N		43.883	10.142
Sesso (%)	Donne	36,3	35,8
	Uomini	63,7	64,2
Età (anni)		70,8±9,2	63,3±8,3
Fumatori (%)		22,9	17,8
Body mass index (kg/m²)		29,9±5,3	32,0±5,9
Durata del diabete (anni)		16,4±9,3	13,5±7,8
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,2±0,9
Ipglicemizzanti (%)	Metformina	60,5	77,2
	Secretagoghi	30,1	43,0
	DPPIV-Inibitori	22,4	12,4
	GLP-1 RA	4,8	4,0
	Insulina	53,2	50,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	164,8±37,9	170,1±46,4
	Colesterolo LDL	89,7±31,5	88,9±34,8
	Colesterolo HDL	46,0±13,1	46,4±11,6
	Trigliceridi	151,8±92,4	177,1±88,6
Ipolipemizzanti (%)	Statine	63,2	74,9
Pressione arteriosa (mmhg)	Sistolica	140,1±19,2	136,6±15,8
	Diastolica	77,6±9,5	77,7±9,7
Antiipertensivi (%)	Diuretici	43,6	44,3
	Beta-bloccanti	39,5	53,5
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,2	80,0
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	63,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	71,9±20,5	76,5±20,5
Retinopatia (%)		36,1	21,0
Storia di malattia vascolare aterosclerotica (%)	Malattia coronarica	21,9	56,4
	Malattia cerebrovascolare	9,4	19,3
	Malattia vascolare periferica	20,5	20,8
Scenpso cardiaco (%)		3,7	14,4
Amputazione (%)		0,9	2,3
Antiaggreganti (%)		57,4	73,6

del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è analoga la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria.

3. STUDIO DECLARE-TIMI 58

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 257.694 soggetti. Tre quarti dei pazienti presentano valori di HbA1c $\geq 6,5\%$, mentre uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 144.166 soggetti (55,9%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio, 6.373 (4,4%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio DECLARE-TIMI 58 emergono sostanziali differenze (Tabella 5)(5): la popolazione Annali AMD risulta più anziana di 8 anni rispetto a quella del trial, con una più elevata presenza di donne, con un BMI marcatamente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante la maggiore durata del diabete. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardiovascolari maggiori, mentre, probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

4. STUDIO VERTIS-CV

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10,5%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 46.631 (12,8%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV, 2.148 (4,9%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1). Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio VERTIS-CV emergono numerose differenze (Tabella 6)(6): la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 8 anni e con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana

risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria, ridotto filtrato glomerulare e retinopatia diabetica.

Discussione

Questa analisi retrospettiva ha valutato fino a che punto i risultati dei CVOT ultimati, o in corso, che hanno utilizzato gli SGLT2i possano essere generalizzati ai pazienti assistiti dai servizi di diabetologia italiani afferenti alla rete Annali AMD. Lo studio ha documentato differenze sostanziali nella eleggibilità per i diversi studi, che oscilla fra l'11,7% dello studio EMPA-REG OUTCOME e il 55,9% dello studio DECLARE-TIMI 58, dovute soprattutto alle differenze nei criteri di inclusione degli studi per quanto riguarda la presenza o meno di eventi cardiovascolari (Tabella 1). Questi dati documentano la difficoltà nel trasferire alla pratica clinica i risultati delle sperimentazioni cliniche controllate, che includono popolazioni altamente selezionate in relazione al rischio cardiovascolare (Tabella 7).

Rispetto ad una analoga valutazione eseguita sulla popolazione americana(7), le percentuali di pazienti eleggibili per i diversi CVOT sono risultate più elevate in Italia (DECLARE-TIMI 58: 55,9% vs. 39,8%; EMPA-REG OUTCOME: 11,7% vs. 4,1%; CANVAS: 29,4% vs. 8,8%; VERTIS-CV 12,8% vs. 4,8%). Tuttavia, va sottolineato che i dati statunitensi si riferiscono alla survey NHANES, e quindi riportano informazioni autoriferite dagli intervistati, in particolare per quanto riguarda gli eventi CV, con concrete possibilità di sottostima/misclassificazione dei fattori di rischio e delle patologie indicative di malattia cardiovascolare. Il database Annali AMD, fornendo dati clinici contenuti nelle cartelle informatizzate, consente una valutazione molto più accurata dei criteri di eleggibilità e dei profili clinici degli assistiti. Il confronto delle caratteristiche dei soggetti italiani potenzialmente eleggibili e quelle dei pazienti effettivamente arruolati nei diversi CVOT mostra età medie consistentemente più elevate nel "real world", associate a maggiore durata del diabete, BMI meno elevato e miglior controllo metabolico.

Questi dati potrebbero in parte giustificare l'uso ancora molto limitato degli SGLT-2i nella pratica clinica: vi è infatti un'ampia quota di soggetti che potrebbero teoricamente beneficiare della terapia con gliflozine, che non riceve questo trattamento, almeno nell'anno indice 2016, su cui è effettuata l'analisi degli Annali 2018.

Tabella 5 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio DECLARE-TIMI 58.

		Annali	Declare-timi 58
N		144.166	17.160
Sesso (%)	Donne	42,3	37,4
	Uomini	57,7	62,6
Età (anni)		71,9±8,4	63,8±6,8
Fumatori (%)		17,5	14,5
Body mass index (Kg/m²)		29,7±5,3	32,1±6,0
Durata del diabete (anni)		13,9±9,6	11,8±7,8
HbA1c (%)		7,6±1,1	8,3±1,2
Ipglicemizzanti (%)	Metformina	59,5	78,5
	Secretagoghi	27,5	41,1
	DPPIV-Inibitori	21,1	16,0
	GLP-1 RA	3,6	4,2
	Insulina	41,4	39,6
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	169,2±39,5	169,8±46,3
	Colesterolo LDL	93,3±33,6	88,8±34,7
	Colesterolo HDL	48,3±13,3	46,3±11,6
	Trigliceridi	144,2±84,6	177,0±132,7
Ipolipemizzanti (%)	Statine	61,4	71,3
	Fibrati	3,2	8,3
	Omega-3	7,9	4,6
	Ezetimibe	3,5	7,4
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	137,6±18,6	135,0±15,5
	Diastolica	76,9±9,5	78,0±9,1
Antiipertensivi (%)		88,5	89,4
	Diuretici	48,2	38,6
	Beta-bloccanti	40,7	46,2
	Calcio-antagonisti	27,0	33,0
	ACE-Inibitori e/o sartani	72,1	77,1
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	48,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	70,1±21,7	86,1±21,8
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	31,7	9,1
Retinopatia (%)		28,2	12,4
Malattia cardiovascolare (%)	Infarto del miocardio	6,6	20,9
	Rivascolarizzazione coronarica	8,3	21,3
	By-pass coronarico	4,4	9,8
	Ictus	5,4	6,5
	Arteriopatia arti inferiori	14,6	6,0
	Rivascolarizzazione periferica	0	1,3
	By-pass periferico	0,6	1,6
	Amputazione	0,6	0,6
Antiaggreganti (%)	Aspirina	47,1	52,1
	Clopidogrel	6,1	10,9

Tabella 6 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio VERTIS-CV.

		Annali	Vertis-cv
N		80.797	8.238
Sesso (%)	Donne	32,2	30,0
	Uomini	67,8	70,0
Età (anni)		72,9±9,0	64,4±8,1
Body mass index (Kg/m²)		29,5±5,1	32,0±5,4
Durata del diabete (anni)		16,9±10,3	12,9±8,3
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,3±0,9
Ipoglicemizzanti (%)	Metformina	50,3	76,3
	Secretagoghi	26,9	41,1
	Glitazonici	3,1	1,9
	DPPIV-Inibitori	19,5	11,0
	GLP-1 RA	3,3	3,4
	Insulina	59,1	47,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	158,2±37,8	169±46,5
	Colesterolo LDL	84,4±30,9	89±38,3
	Colesterolo HDL	45,5±12,7	44±12,1
	Trigliceridi	148,6±88,9	181±114,6
Ipolepizzanti (%)	Statine	71,7	81,4
	Ezetimibe	4,5	3,6
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	135,9±18,5	133±13,8
	Diastolica	75,3±9,4	77±8,5
Antiipertensivi (%)	Diuretici	49,7	40,6
	Beta-bloccanti	54,9	69,1
	Calcio-antagonisti	27,8	-
	ACE-Inibitori e/o sartani	68,8	81,4
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	57,8	39,4
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	65,5±22,9	76,0±20,9
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	40,9	22,0
Retinopatia (%)		39,4	16,8
Malattia cardiovascolare (%)	Scompenso cardiaco	6,2	23,1
	Infarto del miocardio	18,1	47,9
	Rivascolarizzazione coronarica	25,4	41,4
	By-pass coronarico	13,3	22,0
	Ictus	15,5	21,0
	Arteriopatia arti inferiori	40,2	18,8
	Rivascolarizzazione periferica	0,1	8,2
	Amputazione	1,6	3,6
Antiaggreganti (%)		73,0	84,6

Questa discrepanza si potrebbe forse spiegare in parte con la relativa “recente” introduzione della classe delle gliflozine, disponibili in prontuario a partire dal 2015 (prima molecola autorizzata dapagliflozin, attualmente

la più impiegata della classe in questo particolare campione di analisi). Il dato più evidente – per tutte le molecole in studio – è la bassa prevalenza di utilizzo: infatti, pur risultando potenzialmente eleggibili per

Tabella 7 | Sintesi delle principali analogie e differenze nelle caratteristiche dei pazienti inclusi nel database Annali e nei CVOT.

	EMPA-REG Outcome	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)				
CVOT	63	63	65	64
ANNALI AMD	73	71	72	73
HbA1c media (%)				
CVOT	8,1	8,2	8,3	8,3
Annali AMD	7,9	7,9	7,6	7,9
Malattia CV accertata (%)				
CVOT	>99%	66%	41%	>99%
Annali AMD	100%	42%	35%	100%
Fattori di rischio multipli (%)				
CVOT	-	34%	59%	-
Annali AMD	-	58%	65%	-

i CVOT percentuali di pazienti comprese tra l'11,7% di EMPA-REG OUTCOME e il 55,9% del DECLARE-TIMI 58, solo una piccola quota di soggetti è in trattamento con questi farmaci (fra il 4,4% e il 6,6%).

Valutando alcune caratteristiche relative all'utilizzo dei farmaci, si può notare come nella casistica italiana la terapia ipoglicemizzante veda un impiego decisamente minore per metformina (54,1% vs. 73,8% della popolazione EMPA-REG): il dato potrebbe essere in parte ricollegato alla maggior presenza di insufficienza renale cronica. Analogamente, risultano molto meno utilizzati i farmaci secretagoghi (-14,4%) ad indicare potenzialmente una maggior aderenza alle linee guida e/o più attenzione al rischio ipoglicemico in popolazione anziana e a maggior rischio CV. Maggior spazio hanno invece i "nuovi farmaci": DPPIVi +8,9% (con dato complessivo quasi raddoppiato rispetto allo Studio EMPA-REG) e GLP-1 RA +0.6%. Più impiegato risulta inoltre il trattamento insulinico (+8,2%).

Va tuttavia segnalato, in merito al ridotto impiego nella pratica clinica di SGLT2i rispetto ai pazienti potenzialmente eleggibili, che diversamente da quanto possibile in ambito di studio clinico, la rimborsabilità dei farmaci di questa classe in Italia rimane attualmente limitata ai pazienti in trattamento con metformina e/o con ogni tipo di schema insulinico (restano pertanto "obbligatoriamente" esclusi, nella popolazione esaminata degli Annali AMD, tutti i pazienti in trattamento con secretagoghi, analoghi GLP1 RA, glitazonici, DPPIVi, che rappresentano un'ampia quota del campione teoricamente "candidabile" al trattamento).

È da sottolineare inoltre che nelle popolazioni italiane eleggibili secondo i criteri dei diversi CVOT, sono rappresentati in modo importante soggetti con vasculopatia periferica e/o con nefropatia diabetica, probabilmente anche per l'età media più elevata nell'analisi real world rispetto a quella dei pazienti CVOT. Nello studio CANVAS, l'uso di SGLT2i era associato ad un raddoppio del rischio di amputazioni agli arti inferiori. Sebbene la ragione di questo eccesso di rischio sia ancora da chiarire e non sia stata confermata negli altri CVOT, l'uso di questa classe di farmaci nei soggetti con vasculopatia periferica richiede ulteriori valutazioni. D'altra parte, l'elevata prevalenza di soggetti con nefropatia diabetica richiama l'attenzione su un ulteriore potenziale beneficio derivante dall'uso degli SGLT-2i, rappresentato dall'effetto positivo sulla microalbuminuria e sulla funzionalità renale. Una recente metanalisi dei tre CVOT finora ultimati ha evidenziato una riduzione del rischio di progressione del danno renale del 45%.⁽⁶⁾

In conclusione, il tentativo di applicare nella pratica clinica quotidiana, cioè nel mondo reale, i dati degli studi clinici controllati su malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2, riferiti ad una situazione assistenziale "ideale", costituisce uno sforzo apprezzabile e giustificato dai risultati brillanti degli studi più recenti, ma con evidenti limiti, rappresentati soprattutto dal rischio di trarre conclusioni non generalizzabili, perché provenienti da contesti diversi e da popolazioni nel complesso differenti. Non è pertanto del tutto possibile, partendo dai dati dei CVOT, ipotizzare l'ottenimento di un ana-

logo beneficio, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, nella popolazione degli Annali, nel caso venissero applicate le medesime modalità di trattamento degli RCT.

L'analisi svolta infatti evidenzia la parziale trasferibilità dei dati dei CVOT al “real world” e lascia aperta la domanda su quali debbano essere i farmaci di prima scelta nel caso sia necessario intensificare la terapia nei soggetti a rischio cardiovascolare medio-basso, in prevenzione primaria, che rappresentano la quota più numerosa di soggetti con diabete di tipo 2.

D'altra parte, l'impiego clinico degli SGLT-2i, fra i pazienti del database Annali AMD che rientrano nei criteri di eleggibilità dei CVOT, è ancora molto basso, anche – ma non solo – per le limitazioni della rimborsabilità previste dall'AIFA. Risulta così minore la quota dei soggetti che potrebbero beneficiare della riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. È auspicabile che l'accumularsi di nuove evidenze, che dimostrino ulteriormente gli innegabili vantaggi in termini di protezione cardiovascolare e renale, ed una maggiore penetrazione delle nuove raccomandazioni nazionali e internazionali nella pratica clinica, possano portare ad un uso più diffuso di questa classe di farmaci, con benefici clinici ed economici.

Key points

- 1) We evaluated the generalizability of the results obtained in CVOTs on SGLT2i to the T2DM patients of the “real world” with different cardio-vascular and renal risk.
- 2) Analyzing the 2018 Annals database, we verified the presence of information on all the eligibility criteria provided in the trials, the percentage of theoretically eligible subjects and the proportion of patients actually treated.
- 3) Patients treated with SGLT2i cover a very low percentage of the eligible subjects, ranging from 4.4% to 6.6%; the characteristics of the analyzed populations do not completely overlap (older patients, more frequent chronic renal failure and more frequent presence of medium-low risk in the real world).
- 4) It is not possible to fully transfer the results obtained in the trials to real-world patients.
- 5) The low use of SGLT2i at least in the patients of the real world assisted in the year 2016 is evident.

Punti chiave

- 1) Abbiamo valutato la trasferibilità dei risultati ottenuti dagli studi clinici con SGLT2i nei trials su pazienti DM2 a rischio cardio-vascolare e renale di diversa entità al “real world”.
- 2) Analizzando il database Annali 2018, abbiamo verificato la presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità previsti nei trials, la percentuale di soggetti teoricamente eleggibili e la quota dei pazienti effettivamente trattati.
- 3) I pazienti in trattamento con SGLT2i coprono una percentuale molto bassa degli eleggibili, andando dal 4,4% al 6,6%; le caratteristiche delle popolazioni analizzate non sono del tutto sovrapponibili (pazienti più anziani, maggior presenza di insufficienza renale cronica e più pazienti a rischio medio-basso nel real world).
- 4) Non è pertanto possibile trasferire pienamente i risultati ottenuti nei trials ai pazienti del mondo reale.
- 5) È evidente lo scarso utilizzo degli SGLT2i almeno nei pazienti del real world assistiti nell'anno 2016.

Gli autori ringraziano il Direttivo AMD, Fondazione AMD, CORESEARCH, Meteda e tutti i centri che hanno partecipato alla raccolta dati.

Lo studio è stato condotto con il contributo non condizionante di AstraZeneca.

Gli autori dichiarano i seguenti conflitti di interesse per gli ultimi 2 anni

Valeria Manicardi: attività di docenza per AstraZeneca, Eli-Lilly, MSD; Riccardo Candido: consulenza scientifica e docenza per Eli-Lilly, Sanofi-Aventis, Takeda, MSD, Astra Zeneca, Novo-Nordisk, Roche Diabetes Care, Boehringer Ingelheim, Abbott, Mundipharma Pharmaceuticals; Domenico Cucinotta: attività di docenza per Eli Lilly, Sanofi Aventis; Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalle seguenti aziende farmaceutiche e/o diagnostiche: AlfaSigma, AstraZeneca, Bruno Farmaceutici, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Pkdare, Roche, Sanofi, Shionogi, Theras; Alberto Rocca: attività di docenza per Mundipharma Pharmaceuticals; Franco Tuccinardi: attività di docenza per AstraZeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, MDS, Novartis, Sanofi Aventis.

Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Inzucchi SE et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015
2. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 13:102, 2014.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
5. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 20:1102-1110, 2018.
6. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack Set al. VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 206:11-23, 2018.
7. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, et al. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 24(Suppl):S138-S145, 2018.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393:31-39, 2019.

RESEARCH ARTICLE

Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete

From Ptolemy to Copernicus: a new proposal for the care of diabetes

M.C. Ponziani¹

¹ SSD di Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Novara.

Corresponding author: mchantal.ponziani@gmail.com

Abstract

The therapeutic approach to diabetes has deeply changed in recent years due to the increasing availability of new drugs and the publication of a large number of randomized trials and real life studies focused on cardiovascular and renal safety of these drugs. The therapeutic choice following metformin is particularly complex. The most recent guidelines provide the clinician with indications related to efficacy and safety (effects on weight, hypoglycemic risk, effects on cardiovascular risk factors) directing the therapeutic choice above all in the cardiopathic patient. In this brief review is proposed a different attempt to personalize the therapy after metformin, subordinating the choice to the patient's pathological history.

KEY WORDS personalized therapy; efficacy; safety; randomized clinical trials; real word data.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Maria Chantal Ponziani (2019). Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2019

Accepted April, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Maria Chantal Ponziani.

This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Riassunto

L'approccio terapeutico al diabete si è profondamente modificato negli ultimi anni sia per la disponibilità crescente di nuovi farmaci sia per la pubblicazione di un gran numero di trial randomizzati e studi real life focalizzati sulla sicurezza cardiovascolare e renale di tali farmaci. Questo rende la scelta terapeutica successiva alla metformina particolarmente articolata. Le più recenti linee guida forniscono al clinico indicazioni legate ad efficacia e sicurezza (effetti sul peso, rischio ipoglicemico, effetti sui fattori di rischio cardiovascolare) guidando la scelta terapeutica soprattutto nel paziente cardiopatico. In questa breve rassegna si propone un diverso tentativo di personalizzazione della terapia dopo la metformina subordinando la scelta all'anamnesi patologica del paziente.

PAROLE CHIAVE terapia personalizzata; efficacia; sicurezza; trial clinici randomizzati; dati real life.

Introduzione e scenario attuale

L'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è cambiato radicalmente in anni recenti. Nel 1998 in un documento congiunto (Figura 1)

Algoritmo terapeutico nel 1998

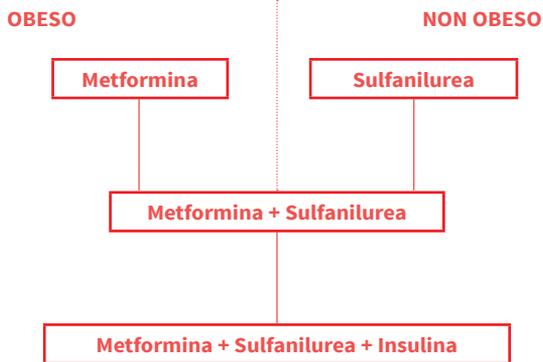


Figura 1 | Da: Progetto per l'organizzazione dell'assistenza al diabete dell'adulto, documento congiunto AMD, SID, SIMG, SIF, SIGG, FAND, CeRGAS, Milano 1988.

l'unico elemento a guidare la scelta terapeutica era rappresentato dall'obesità. In presenza di obesità veniva consigliato l'impiego della metformina, mentre in assenza della sulfonilurea (SU). Il proseguimento della terapia era ispirato dal principio del "treat to failure" ovvero del potenziamento della terapia al peggioramento del compenso glicemico. Dal 2004 le possibili scelte terapeutiche si sono ampliate con l'arrivo dei farmaci agenti sull'asse

incretinico (DPP 4 i e GLP 1 RA) e dei farmaci agenti sulla escrezione renale di glucosio (SGLT2i). Inizialmente le linee guida nazionali ed internazionali (Figura 2) concordando sulla scelta della metformina come terapia iniziale non fornivano specifici criteri per la scelta del farmaco da associare al fallimento terapeutico. Sostanzialmente tutte le opzioni terapeutiche venivano allineate lasciando al clinico il giudizio sulla scelta più opportuna nel singolopaziente. Nel 2015 le linee guida AACE (Figura 3) iniziano a modificare l'atteggiamento terapeutico da due punti di vista. Da un lato propongono in presenza di emoglobina glicata >7,5% di iniziare subito con una duplice terapia e dall'altro iniziano a guidare la scelta del clinico proponendo una scala colorimetrica che individui i farmaci di prima scelta. Ad esempio per la duplice terapia iniziale vengono considerati di prima scelta per efficacia e sicurezza i GLP1 RA, gli SGLT2i e i DPP 4 i (indicati con una riga di colore verde), mentre viene consigliato l'uso cauto di tiazolidinedioni (TZD) e SU (indicati con una riga di colore giallo). Dal 2015 le linee guida ADA e dal 2016 gli Standard Italiani per la cura del diabete pur continuando ad allineare tutte le opzioni terapeutiche disponibili forniscono delle indicazioni di scelta basate su efficacia, rischio ipoglicemia, effetti sul peso ed effetti collaterali. Dal 2013, inoltre, relativamente ai nuovi farmaci sono stati pubblicati gli studi di sicurezza cardiovascolare, imposti da FDA, e una notevole mole di dati sugli effetti a livello renale e su altri effetti ancillari. I risultati degli studi hanno

Algoritmo terapeutico nel 2010

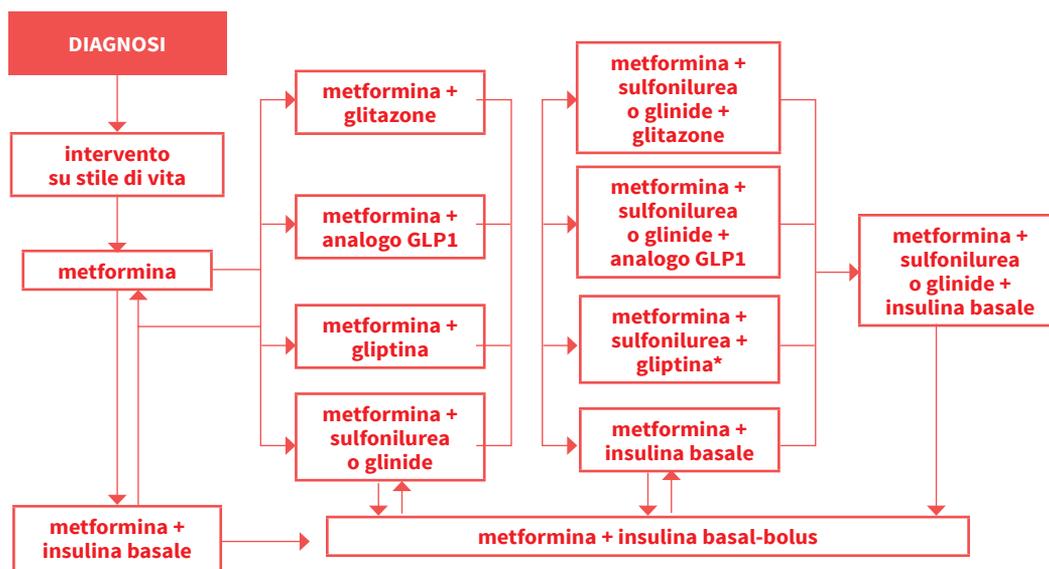


Figura 2 | Standard di cura del diabete mellito, AMD-SID 2010.

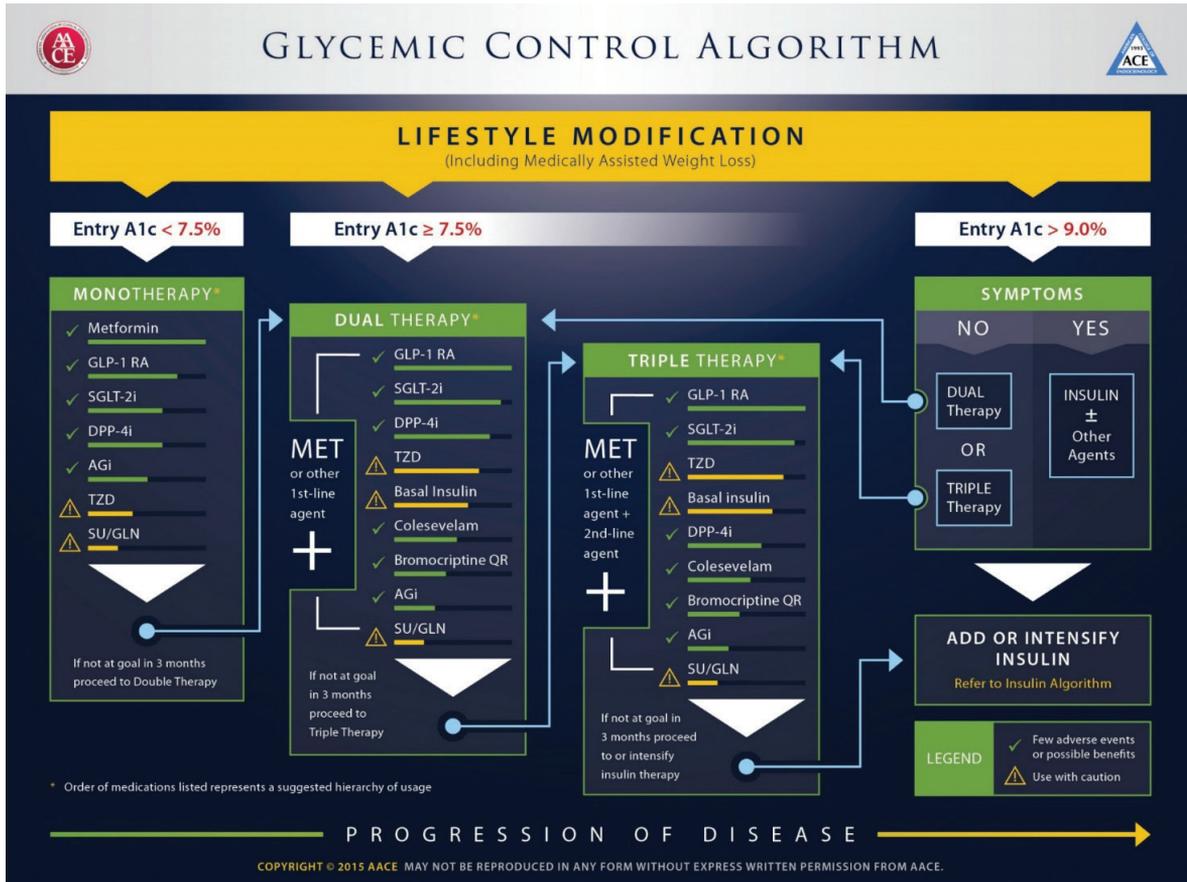


Figura 3 | AACE/ACE Comprehensive diabetes management algorithm 2015.

modificato l'impostazione delle linee guida, Nel 2018 è stato pubblicato un documento di consensus ADA -EASD ⁽¹⁾ che indica espressamente in presenza di malattia cardiovascolare o di scompenso cardiaco la scelta terapeutica da operare fornendo indicazioni specifiche anche quando gli obiettivi primari sono contenere il rischio ipoglicemici o ottenere un effetto favorevole sul peso o contenere i costi della terapia. Negli Standard Italiani per la cura del diabete 2018 ⁽²⁾ la scelta del farmaco viene corredata da tabelle che aiutano nella scelta in relazione ad efficacia e sicurezza.

La proposta

Alla luce della notevole quantità di dati disponibili sulle nuove terapie farmacologiche nel definire una strategia personalizzata si propone un nuovo algoritmo per la scelta terapeutica dopo la metformina. Si propone al secondo step della terapia di allineare non i farmaci ma i principali organi ed apparati sotto i quali collocare i farmaci disponibili con una scala colorimetrica che distingua i farmaci indicati o con

effetti favorevoli (verdi), quelli da considerare come seconda scelta o da utilizzare con cautela o con particolari accortezze (gialli) e quelli non indicati o controindicati (rossi). Non è stata effettuata una classifica pertanto i farmaci all'interno del medesimo colore sono elencati in ordine alfabetico. Qualora il suggerimento riportato non sia estensibile all'intera classe è stato inserito un asterisco (Tabella 1).

Sistema nervoso centrale (Snc)

- I farmaci agenti sull'asse incretinico (DPP 4 i e GLP1 -RA) negli studi di safety cardiovascolare hanno dimostrato neutralità o effetto protettivo rispetto al placebo sul rischio di stroke non fatale ⁽³⁻⁶⁾. L'effetto protettivo è risultato particolarmente significativo per la semaglutide non ancora disponibile nel nostro paese ⁽⁷⁾. Le numerose evidenze di effetti pleiotropici su infiammazione, stress ossidativo, disfunzione endoteliale suggeriscono un potenziale effetto favorevole sui meccanismi patogeneticidell'arteriosclerosi ^(8,9). Infi-

Tabella 1 | Proposta di un algoritmo per la scelta terapeutica dopo la metformina nel DMT2.

SNC	CUORE - CHD	CUORE - HF	RENE	FEGATO	OCCHIO	APPARATO GI	OSSO
DPP4i	GLP 1 RA	GLP 1 RA	DPP4i	TDZ	AGI	Insulina	DPP4i
GLP 1 RA	SGLT2i	SGLT2i *	GLP 1 RA	AGI	DPP4i	SGLT2	GLP 1 RA
SGLT2i	TDZ	AGI	SGLT2i	DPP4i	GLP 1 RA*	SU	SGLT2i *
TZD	AGI	DPP4i	TDZ	GLP 1 RA	Insulina	TDZ	AGI
AGI	DPP4i	Insulina	AGI	SGLT2i	SGLT2i	DPP4i	Insulina
Insulina	Insulina	SU *	Insulina	SU	SU	GLP 1 RA	SU
SU	SU *	TDZ	SU	Insulina	TDZ	AGI	TDZ

* Vedi testo.

■ farmaci favorevoli ■ farmaci da usare con cautela ■ farmaci controindicati

- ne sono stati dimostrati per questi farmaci effetti neuroprotettivi⁽¹⁰⁾, e pur al momento in modelli sperimentali effetti favorevoli su malattie neurodegenerative come Parkinson e Alzheimer^(11,12).
- Gli SGLT2i negli studi di safety cardiovascolare hanno dimostrato neutralità rispetto al placebo sul rischio di stroke non fatale⁽¹³⁻¹⁵⁾. Nello studio EMPA-REG non era stata osservata una differenza statisticamente significativa del rischio di stroke tra empagliflozin e placebo. In una successiva analisi intent- to- treat la hazard ratio per stroke era risultata 1.18 (95% confidence interval, 0.89-1.56; $P=0.26$). Tale osservazione era attribuibile all’inserimento di casi di stroke avvenuti oltre 90 giorni dopo l’ultima assunzione del farmaco in studio. Rimuovendo tale bias la hazard ratio risultava 1.08 (95% confidence interval, 0.81-1.45; $P=0.60$)⁽¹⁶⁾.
 - Il pioglitazone ha dimostrato di ridurre lo stroke ricorrente in soggetti con pregresso stroke ischemico e diabete, prediabete o insulino-resistenza⁽¹⁷⁾.
 - Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio, ma non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l’uso.
 - Per SU e insulina la precauzione è legata al rischio ipoglicemico responsabile di potenziali effetti neurologici acuti e di sequele croniche⁽¹⁸⁾.

Apparato cardiovascolare

Relativamente all’apparato cardiovascolare si ritiene corretto differenziare la scelta del farmaco tra malattia ischemica e scompenso cardiaco.

- Per la cardiopatia ischemica le evidenze provenienti dagli studi di intervento, che hanno osservato una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo nell’incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e nella mortalità cardio-

vascolare in prevenzione secondaria, indicano come farmaci di prima scelta la liraglutide e gli SGLT2i^(6,13,14). Tale osservazione vale anche per lo scompenso cardiaco evidenziando una particolare efficacia nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso da parte degli SGLT2i⁽¹⁹⁾. Infatti l’empagliflozin viene espressamente indicato dalle linee guida ESC per prevenire o ritardare l’insorgenza dello scompenso⁽²⁰⁾. L’asterico posto accanto agli SGLT2i vuole ricordare come nel 2017 EMA avesse emesso un avviso per un possibile aumento del rischio di amputazioni minori con canagliflozin emerso dagli studi CANVAS. Tale effetto non è stato confermato in un recente studio real life, condotto su oltre 100.000 pazienti che non ha documentato un aumento del rischio di amputazioni nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto a quelli trattati con farmaci non appartenenti alla classe dei glicosurici⁽²¹⁾.

Nel novembre 2018 sono stati comunicati i dati preliminari dello studio REWIND, il cui disegno si differenzia dai precedenti valutando oltre all’azione preventiva su eventi futuri in pazienti diabetici con pregresse malattie cardiovascolari anche l’efficacia protettiva di Dulaglutide in mono-somministrazione settimanale nei confronti di un primo evento cardiovascolare in soggetti diabetici con fattori di rischio per malattie cardiovascolari. I risultati preliminari attestano una riduzione degli eventi cardiovascolari sia nel 31% di popolazione che presentava un pregresso evento cardiovascolare sia nella restante con situazione subclinica o soli fattori di rischio aprendo interessanti prospettive sull’impiego in prevenzione primaria⁽²²⁾.

- Il pioglitazone riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nel diabete, nel prediabete e in presenza di insulino-resistenza, ma aumenta il rischio di scompenso cardiaco⁽²³⁾. Per tale ragione il farmaco da scheda tecnica è controindicato nella insufficienza cardiaca o

in pazienti con storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV).

- Ai DPP 4 i è stato assegnato il colore giallo ad indicare come non rappresentino i farmaci di prima scelta nella cardiopatia ischemica rispetto a liraglutide ed SGLT 2 i in quanto nei tre trial di intervento non si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare (3-5). Per lo scompenso cardiaco è necessaria particolare cautela in quanto nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica⁽³⁾; un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin⁽⁴⁾, mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin⁽⁵⁾. Gli studi osservazionali suggeriscono un possibile aumento di rischio di ospedalizzazioni per scompenso, esteso all'intera classe⁽²⁴⁾.
- Relativamente all'insulina il colore giallo invita ad una particolare cautela ed attenzione nel paziente cardiopatico volta a prevenire gli eventi ipoglicemici che possono precipitare aritmie ed eventi ischemici⁽²⁵⁾.
- Per le SU pur essendo i dati non conclusivi vi sono evidenze sufficienti per non indicarne l'uso nel paziente cardiopatico^(26,27). La prudenza nell'impiego non è solo dovuta al rischio ipoglicemico, ma anche all'effetto negativo sul pre-condizionamento ischemico⁽²⁸⁾. La gliclazide e la glimepiride per una differente distribuzione recettoriale non influiscono sul pre-condizionamento^(29,30). Tale attenzione deve essere riservata anche all'impiego delle glinidi che riportano in scheda tecnica un aumento del rischio di sindrome coronarica acuta. Negli Standard Italiani per la cura del diabete viene scritto: «Qualora non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea, la gliclazide è da preferire rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. III B»⁽²⁾.
- Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio nel soggetto diabetico, mentre effetti favorevoli erano stati osservati nelle condizioni di pre-diabete⁽³¹⁾ pertanto non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l'uso né evidenze che li identifichino come farmaci di prima scelta.

Rene

- DPP4 i, GLP1 RA e TDZ sono da un lato utilizzabili fino a livelli avanzati di insufficienza renale (Figura 4) con eventuale adeguamento posologico e dall'altro hanno evidenze di effetti benefici su microalbuminuria e progressione della malattia renale^(2,32-34). L'impiego del pioglitazone è peraltro limitato dalla ritenzione idrica, problematica in presenza di insufficienza renale
- Per gli SGLT2i il loro meccanismo d'azione non ne consente l'uso in presenza di insufficienza renale di grado moderato/severo ma i dati provenienti dai trials mostrano effetti favorevoli sulla progressione della malattia renale tali da far ritenere che nel rispetto dei limiti di filtrato glomerulare debbano essere considerati farmaci indicati⁽³⁴⁾.
- Relativamente all'insulina si è ritenuto non di disincantivarne l'uso ma di fornire l'indicazione di utilizzare con attenzione. In presenza di insufficienza renale diminuisce la clearance dell'insulina e diminuisce la gluconeogenesi renale e pertanto aumenta il rischio ipoglicemico. Per tale ragione la posologia di insulina deve essere ridotta in rapporto alla riduzione del filtrato glomerulare⁽³⁵⁾.
- Le SU (soprattutto la glibenclamide) oltre ad avere dei limiti di utilizzazione in relazione al filtrato devono essere utilizzate con particolare cautela per il rischio di ipoglicemia e come precedentemente sottolineato per il profilo di sicurezza cardiovascolare non favorevole in pazienti già ad alto rischio. Si rammenta che tale cautela deve essere estesa anche alle glinidi che pur potendo essere utilizzate in fasi più avanzate di riduzione del filtrato glomerulare (comunque con VFG non inferiore a 30 ml/min) presentano in tali pazienti un elevato rischio ipoglicemico e condividono con la glibenclamide lo svantaggioso profilo di sicurezza cardiovascolare.
- Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio nel soggetto diabetico, ma non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l'uso nel rispetto dei limiti di filtrato glomerulare.

Fegato

Relativamente al fegato coniugando i dati di sicurezza con la possibile presenza di un effetto benefico si ritiene di assegnare alla maggior parte dei farmaci il colore giallo.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Acarbosio^a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gliptine										
Sitagliptin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vildagliptin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Saxagliptin ^b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Linagliptin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alogliptin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GLP1 agonisti										
Exenatide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Exenatide LAR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liraglutide ^b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lixisenatide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dulaglutide ^b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sulfoniluree										
Glibenclamide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gliclazide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Glimepiride	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Repaglinide	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pioglitazone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gliflozine										
Dapagliflozin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Empagliflozin ^c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Canagliflozin ^c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ utilizzabile senza aggiustamenti di dose.
 ■ utilizzabile con cautela e/o aggu-stando le dosi.
 ■ controindicato.

^a Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m²

^b Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m²

^c Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min*1.73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min*1.73 m², sospendere il farmaco.

Figura 4 | Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica. Modificata da: Standard di cura del diabete mellito, AMD-SID, 2018.

- Il pioglitazone rappresenta una buona opzione farmacologica per i pazienti con DMT2 e NAFLD. Due RCT effettuati su pz. con DMT2 e NAFLD hanno documentato un chiaro miglioramento istologico con riduzione di steatosi e necro-infiammazione, e miglioramento anche del grado di fibrosi^(36,37), il farmaco non presenta indicazione nella insufficienza epatica severa (Child Plough Score 3).
- I GLP 1 RA sembrano offrire interessanti possibilità di trattamento della NAFLD con un RCT che ha documentato dati istologici francamente favorevoli. Nello studio la liraglutide rispetto al placebo ha ottenuto un miglioramento del quadro istologico definito come scomparsa della degenerazione balloniforme, infiammazione a basso grado senza peggioramento della fibrosi⁽³⁸⁾. I DPP 4 nella NAFLD si sono mostrati sicuri, ma con i limiti legati ai pochi dati disponibili non hanno dimostrato effetti benefici sul contenuto di grasso epatico⁽³⁹⁾.
- Per gli SGLT 2 i non si dispone di dati istologici. Gli studi condotti su soggetti con diabete mellito di tipo 2 hanno dimostrato una riduzione del grasso epatico e delle transaminasi^(40,41).
- Per le SU vi sono pochi dati disponibili. Uno studio cross-sectional ha riportato una associazione indipendente fra l'uso di SU e la progressione della NAFLD (fibrosi)⁽⁴²⁾. Un RCT ha messo a confronto glibenclamide e pioglitazone rilevando la superiorità del pioglitazone sulla NAFLD a parità di miglioramento del compenso glicemico⁽⁴³⁾.
- Un'ultima considerazione va fatta a proposito della prevenzione dell'epatocarcinoma, ragione per la quale è stata consigliata cautela con l'uso di insulina. Una revisione sistematica e meta-analisi peraltro solo di studi caso-controllo e di coorte⁽⁴⁴⁾ conferma l'aumentato rischio di HCC nei soggetti diabetici e mostra come la terapia

ipoglicemizzante possa influenzare l'evoluzione verso l'HCC: i farmaci che aumentano i livelli circolanti di insulina (insulina e SU) sono associati ad un rischio più elevato (OR 3.1; 95% CI, 1.6-5.7) mentre il rischio è nullo per pioglitazone (OR 0.3; 95% CI, 0.1-0.7) e metformina (OR 0.3; 95% CI, 0.2-0.6). Considerato il rischio elevatissimo di HCC nei soggetti diabetici con infezione da virus C dobbiamo essere consapevoli che la scelta terapeutica, specie nelle fasi iniziali di malattia epatica, possa influire sulla evoluzione verso l'HCC.

Occhio

Relativamente all'apparato oculare si ritiene che solo il pioglitazone presenti una controindicazione per il rischio di edema maculare⁽⁴⁵⁾. I dati sui farmaci agenti sull'asse incretinico meritano un approfondimento⁽⁴⁶⁾. In particolare nello studio SUSTAIN 6 i pazienti in trattamento con semaglutide hanno presentato rischio più elevato di complicanze oculari severe⁽⁷⁾. Gli autori imputano tale osservazione al rapido miglioramento del compenso glicemico. Infatti la differenza nel rischio di retinopatia si manifesta precocemente. I dati sperimentali sembrerebbero escludere una tossicità diretta del GLP 1 a livello retinico. Inoltre un recente lavoro ha esaminato le segnalazioni di eventi avversi retinici presenti nel database della FDA documentando una frequenza significativamente più bassa di eventi avversi retinici con i GLP1 RA⁽⁴⁷⁾.

Apparato gastroenterico

Per l'apparato gastrointestinale gli AGI risultano controindicati in presenza di una malattia infiammatoria intestinale. Per i GLP1 RA la cautela riguarda la necessità di titolazione per prevenire gli effetti collaterali a livello gastroenterico. Relativamente al rischio di patologia pancreatica associato alla classe dei farmaci incretinici gli studi hanno fornito dati rassicuranti⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Rimane peraltro l'indicazione ad evitare l'impiego di tali farmaci nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite o in presenza di rilevanti fattori di rischio pancreatico. Per i DPP 4 esiste la segnalazione di una possibile correlazione con le malattie infiammatorie intestinali e con il colangiocarcinoma. In entrambi i casi si tratta di dati preliminari che necessitano di conferme in ulteriori studi, ma si ritiene corretta una consapevolezza e conseguente cautela da parte dei clinici^(51,52).

Osso

Relativamente all'osso e al conseguente rischio di fratture i dati di sicurezza provenienti dai trials randomizzati suggeriscono un aumento del rischio di fratture con pioglitazone⁽⁵³⁾. Per l'insulina e le SU la cautela è dettata dall'aumento del rischio ipoglicemico e dalla documentata correlazione tra ipoglicemia e rischio di frattura⁽⁵⁴⁾. La relazione tra SGLTi e rischio di fratture trova il suo razionale nella potenziale alterazione dell'omeostasi di calcio e fosfati che questa classe di farmaci potrebbe determinare. Gli studi nell'uomo sono peraltro poco chiari ed inconcludenti. Una metanalisi condotta nel 2017⁽⁵⁵⁾ non evidenzia alcuna correlazione tra SGLT2i e rischio di fratture. Con tutti i limiti legati alla breve durata del follow-up e alla numerosità del campione non vi è alcun segnale per supportare l'ipotesi che questa classe di farmaci sia gravata da questo effetto collaterale. Peraltro limitatamente al canagliflozin si è osservato un aumento del rischio di fratture nello studio CANVAS, condotto su pazienti anziani, cardiopatici, con riduzione del filtrato glomerulare e con elevato uso di diuretici al baseline⁽⁵⁶⁾. Un recente studio di coorte⁽⁵⁷⁾ condotto in quasi 80.000 pazienti di mezza età (età media 55 anni) la terapia con canagliflozin non ha determinato un aumento del rischio di fratture rispetto al comparator attivo (GLP 1 RA).

La presente rassegna non vuole essere esaustiva e alcune osservazioni potranno essere emendate alla luce di nuovi studi. Lo scopo del lavoro è quello di aprire un dibattito e fornire uno spunto di riflessione su una possibile nuova modalità di approccio alla cura del diabete e sulla creazione di un diverso algoritmo terapeutico.

Bibliografia

1. Davies MJ, D'Alessio DA et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41:2669-2701, 2018.
2. Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2018 – AMD aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/
3. Scirica BM, Bhatt DL et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
4. White WB, Cannon CP et al. EXAMINE Investigators Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327-35, 2013.
5. Green JB, Bethel MA et al. TECOS Study Group Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:232-42, 2015.

6. Marso SP, Daniels GH et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.
7. Marso SP, Bain SC et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1834-1844, 2016.
8. Avogaro A, Fadini GP. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 84:1686-1695, 2018.
9. Lovshin J, Cherney D. GLP-1R Agonists and Endothelial Dysfunction: More Than Just Glucose Lowering? *Diabetes* 64(7):2319-21, 2015.
10. Darsalia V, Larsson M et al. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 35:718-23, 2015.
11. Tramutola A, Arena A et al. Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology. *Expert Rev Neurother* 17:59-75, 2017.
12. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 21:802-18, 2016.
13. Zinman B, Wanner C et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 26;373:2117-28, 2015.
14. Neal B, Perkovic V et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
15. Wiviott SD, Raz I et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
16. Zinman B, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 48:1218-1225, 2017.
17. Lee M, Saver JL et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 48:388-393, 2017.
18. Tomoya M, Naoto K et al. Relationship between frequency of hypoglycemic episodes and changes in carotid atherosclerosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 7:39965, 2017
19. Fitchett D, Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 37:1526-34, 2016.
20. Ponikowski P, Adriaan A, Voors A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37:2129-2200, 2016.
21. Yuan Z, DeFalco FJ et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 20:582-589, 2018.
22. Keith CF, Indrajit M. Cardiovascular outcome studies with glucagon-like peptide 1 receptor agonists—what will REWIND add? *Ann Transl Med* 5:476, 2017.
23. Liao HW, Saver JL2 et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 7:e013927, 2017.
24. Li L, Li S et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*, 352: i61, 2016.
25. Johnston S, Connor C et al. Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 34:1164-1170, 2011.
26. Li Y, Hu Y et al. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective-Cohort Study Among Women. *Diabetes Care* 37:3106-13, 2014.
27. Monami M, Genovese S et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:938-53, 2013.
28. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 94:2297-301, 1996.
29. Gribble PM, Ashcroft FM. Different sensitivity of beta cells and extrapancreatic KATP channel to gliclazide. *Diabetologia*, 42:845-848, 1999.
30. Basit A, Riaz M et al. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management*. 8:463-472, 2012.
31. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract* 1:(Suppl)25-30, 2006.
32. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. *J Diabetes* 10:88-89, 2018.
33. Morikawa A, Ishizeki K et al. Pioglitazone reduces urinary albumin excretion in renin-angiotensin system inhibitor-treated type 2 diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the APRIME study. *Clin Exp Nephrol* 15:848-53, 2011.
34. Cherney DZI, Bakris GL. Novel therapies for diabetic kidney disease. *8:18-25*, 2018.
35. Charpentier G, Riveline JP et al. Management of drug-affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 26(Suppl)4:73-85, 2000.
36. Tang W, Xu Q et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 32:200-16, 2016.
37. Cusi K, Orsak B et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 165:305-15, 2016.
38. Armstrong MJ, Gaunt P et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387:679-690, 2016.
39. Cui J, Philo L et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 65:369-76, 2016.
40. Kuchay MS, Krishan S et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 41:1801-1808, 2018.

41. Eriksson JW, Lundkvist P et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 61:1923-1934, 2018.
42. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* 3:e000075, 2016.
43. Maffioli P, Fogari E et al. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25:1113-22, 2013.
44. Wang P, Kang D et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28:10922, 2012.
45. Iskandar I, Graham W. Association Between Thiazolidinedione Treatment and Risk of Macular Edema Among Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med* 172:1005-11, 2012.
46. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? *Diabetes* 66:1453-1460, 2017.
47. Fadini GP, Sarangdhar M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System *BMJ Open Diabetes Res Care* 6(1):e000475, 2018.
48. Wang H, Liu Y et al. Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 20:910-920, 2018.
49. Montvida O, Green JB et al. Treatment with incretins does not increase the risk of pancreatic disease compared to older anti-hyperglycaemic drugs, when added to metformin: real world evidence in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018.
50. Giorda CB, Picariello R et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:111-5, 2014.
51. Abrahami D, Douros A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 360:k872, 2018.
52. Abrahami D, Douros A et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 363:k4880, 2018.
53. Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 102:914-922, 2017.
54. Ntouva A, Toulis KA et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. pii: EJE-18-0458.R2, 2018.
55. Ruanpeng D, Ungprasert P et al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors and Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 33 (6), 2017.
56. Watts NB, Bilezikian JP et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 101:157-66, 2016.
57. Fralick M, Kim SC et al. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: A Cohort Study. *Ann Intern Med* doi: 10.7326/M18-0567, 2019.

RESEARCH ARTICLE

L'approccio del team diabetologico all'educazione terapeutica alla dietoterapia in diverse situazioni cliniche: nostra esperienza

The approach of diabetological team to educational therapy of nutrition therapy in different clinical setting: our experiences

D. Zavaroni¹, M. Michelini², M. Grimaldi³, G. Calzolari⁴, E. Manicardi⁵, G. Mazzoni¹, A. Luberto⁶

¹Diabetologia, Ospedale San Giacomo Ponte Dell'Olio, Piacenza. ²Diabetologia, Ospedale Franchini, Montecchio, Reggio Emilia. ³Diabetologia, Policlinico Sant'Orsola, Bologna. ⁴Diabetologia, Territoriale AUSL, Modena. ⁵Diabetologia, Territoriale AUSL, Reggio Emilia. ⁶Diabetologia, Ausl della Romagna, Ravenna.

Corresponding author: donatella.zavaroni@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation D. Zavaroni, M. Michelini, M. Grimaldi, G. Calzolari, E. Manicardi, G. Mazzoni, A. Luberto (2019) L'approccio del team diabetologico all'educazione terapeutica alla dietoterapia in diverse situazioni cliniche: nostra esperienza. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted April, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Zavaroni et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author(s) received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

ABSTRACT

The medical nutrition therapy (MNT) is an essential element of therapy in diabetic patients and it should be included in the route of Structured therapeutic Education (ETS) in patients centered care.

Our experience refers to a comparison among three working groups composed of teams experts in diabetes with a diabetologist, a nurse and a dietitian who had to experience nutrition therapy in different clinical settings. We chose three scenarios:

- 1) patient with diabetes who is moving from paediatric age to adulthood;
- 2) patient with new diagnosed type 2 diabetes and bad glycometabolic control;
- 3) patient with type 1 diabetes, already known, with frequent hypoglycemic crises.

The method used was Metaplan.

Each of the 3 groups followed slightly different paths depending on the clinical situation that have influenced not only the choices of each operator, but of the whole group.

In accordance with the individual competences, the team has operated synchronously.

The premises have been widely shared, while respecting the individual skills, and with differences related to the different organizational situations.

The MNT is a long and articulate path, but in our experience, a personalized initial approach has been recognized by the team as fundamental, both in the initial phase of taking charge, as in the group 1 and in the group 2, and when we have to face important criticalities, as in the group 3.

KEY WORDS diabetologic team; medical nutrition therapy; therapeutic education; paths.

RIASSUNTO

La dietoterapia rappresenta un aspetto fondamentale e imprescindibile della terapia dei pazienti diabetici e va inserita in un percorso di educazione terapeutica strutturata (ETS) centrato sul paziente. La nostra esperienza si riferisce ad un confronto di 3 gruppi di lavoro rappresentati da team diabetologici esperti con medico, infermiera e dietista che dovevano affrontare l'approccio alla dietoterapia in diverse situazioni. Abbiamo identificato tre scenari:

- 1) paziente in transizione dalla pediatria alla diabetologia dell'adulto;
- 2) paziente con diabete tipo 2 di nuova diagnosi in scarso compenso glicometabolico;
- 3) paziente con diabete mellito tipo 1 già noto, con frequenti ipoglicemie.

La metodologia utilizzata è stato il Metaplan. Ciascuno dei 3 gruppi ha seguito percorsi lievemente diversi a seconda della condizione clinica di partenza, che ha influenzato non solo le scelte del singolo operatore, ma di tutto il gruppo. Nel rispetto delle singole competenze, il team è intervenuto comunque in modo sincrono. Le premesse sono state ampiamente condivise, pur nel rispetto delle singole competenze e con differenze legate alle diverse situazioni organizzative. L'ETS alla dietoterapia è un percorso lungo e articolato, ma nella nostra esperienza un approccio iniziale personalizzato è stato riconosciuto dal team come fondamentale sia nella fase iniziale della presa in carico, come nel gruppo 1 di transizione o nel gruppo 2, sia quando si devono affrontare importanti criticità, come nel gruppo 3.

PAROLE CHIAVE team diabetologico; dietoterapia; educazione terapeutica; percorsi.

L'educazione all'autogestione del diabete (DSME, Diabetes Self-Management Education) è un processo di facilitazione delle conoscenze, abilità e comportamenti, fondamentale nella cura del diabete, ma è utile anche ai soggetti a rischio per sviluppare e mantenere comportamenti che possano prevenire o ritardare la comparsa della malattia.

Ha come obiettivo quello di far sviluppare la capacità di prendere decisioni da parte della persona con diabete affinché entri a far parte a tutti gli effetti del team di cura, con cui condividere obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita⁽¹⁾.

È dimostrato che l'educazione terapeutica, nelle persone con diabete, sviluppando le conoscenze e la capacità di autogestione, ha un ruolo preminente nel migliorare sia la qualità della vita sia i risultati clinici, con un rapporto benefici/costi favorevole anche dal punto di vista economico.

Come è noto, negli USA esiste la figura peculiare del Diabetes Educator, ma questo ruolo può essere svolto da qualsiasi professionista sanitario con una certificazione delle società scientifiche, sulla base di una formazione specifica e di una esperienza accertata, a garanzia della validità dei percorsi applicati. A merito della diabetologia italiana, l'importanza del team e della formazione degli operatori sanitari impegnati nell'educazione si ritrova negli Standard SID AMD⁽²⁾.

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a: miglioramento della conoscenza della malattia, miglioramento nelle modalità di autocura, miglioramento negli esiti: riduzione dell'HbA1c, calo ponderale, riduzione delle complicanze e miglioramento della qualità della vita⁽³⁻⁷⁾.

Il Piano Nazionale sulla malattia diabetica fa richiamo all'educazione terapeutica strutturata (ETS), cioè documentabile e monitorabile, realizzata dall'impegno del team diabetologico, con il contributo delle associazioni e del volontariato, che deve operare in partnership con i vari attori e con il team diabetologico, fornendo contributi significativi nei percorsi di corretta informazione, supporto e accompagnamento ai pazienti (Ministero della Salute 2013⁽⁸⁾).

L'alimentazione è uno dei cardini della terapia del diabete e i contenuti scientifici sono condivisi dalle società scientifiche^(9,10); l'educazione alimentare rappresenta un aspetto fondamentale e imprescindibile della terapia dei pazienti diabetici e va inserita in un percorso di educazione terapeutica strutturata (ETS) centrato sul paziente, che alla fine deve imparare ad autogestire il trattamento^(2,11,12).

È uno degli obiettivi più difficili da realizzare, in quanto comporta importanti modifiche delle abitudini alimentari. L'intervento educativo può essere individuale o di gruppo e uno dei vantaggi dell'ETS sul singolo paziente è quello di consentire una personalizzazione dell'intervento. L'approccio del team può essere diverso a seconda del tipo di diabete, dell'età, della durata del diabete, ma anche del vissuto, comorbilità, condizioni socio-culturali⁽¹³⁻¹⁵⁾. È indispensabile valutare i bisogni del paziente e le conoscenze già in suo possesso. Non esiste un percorso validato e universalmente accettato che definisca il ruolo preciso delle 3 figure fondamentali del team diabetologico (medico, infermiera dietista) nell'approccio alla dietoterapia del paziente⁽¹⁵⁾.

L'educazione in piccoli gruppi e/o una impostazione individualizzata con un programma di educazione alla autogestione (DSME) ha dimostrato benefici per le persone a rischio di diabete o con diabete⁽¹⁶⁾.

L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata può essere efficace nel lungo termine solo in pazienti istituzionalizzati e/o non autosufficienti, oppure in pazienti con abitudini molto costanti (ad esempio, nell'anziano)⁽²⁾.

Una nostra esperienza di confronto di 3 gruppi di lavoro rappresentati da team diabetologici esperti con medico, infermiera e dietista ha mostrato atteggiamenti non sempre univoci, da cui emergono suggerimenti di percorsi differenziati a seconda della situazione clinica. Abbiamo scelto l'inquadramento diagnostico del paziente come punto di partenza per la scelta dei passaggi successivi del percorso educativo e degli interventi dei professionisti del team. Ai team sono stati proposti 3 tipi di situazioni cliniche:

- paziente in transizione dalla pediatria alla diabetologia dell'adulto;
- paziente con diabete tipo 2 di nuova diagnosi in scarso compenso glicometabolico;
- paziente con diabete mellito tipo 1 noto con frequenti ipoglicemie.

La metodologia utilizzata è il *metaplan* che rappresenta un caposaldo nell'attività formativa di AMD; è una tecnica di discussione visualizzata che permette di far agire un gruppo, anche numeroso, intorno a un mandato predefinito; i contributi dei partecipanti a un gruppo di lavoro sono raccolti sotto forma di parole chiave su cartoncini e affissi su un pannello o su un foglio di carta, finalizzando il tempo dedicato al raggiungimento di un risultato concreto al mandato preposto.

Gli obiettivi di questa metodologia, molteplici, assumono però un valore particolarmente distintivo quando raggiungano il fine ultimo – sviluppare idee creative e ricercare soluzioni pragmatiche a problemi proposti – garantendo i contributi di ciascun partecipante al gruppo di lavoro e prediligendo la collaborazione egualitaria e con motivazione.

Occorre però che il tutor, elemento chiave nella gestione del lavoro di gruppo, migliorando la distribuzione della partecipazione attiva, aumentando la densità dell'interazione e del numero degli interventi nel tempo dato, fornisca al gruppo gli strumenti di comunicazione più adatti, in modo che questo sia capace di risolvere le questioni critiche nel modo più efficace.

Il compito del tutor è quindi certamente quello di far raggiungere un'intesa comune in un tempo limitato, mettendo in atto i suggerimenti emersi, ma soprattutto attraverso il miglioramento della comprensione reciproca e la stima.

Solo con questi presupposti il metaplan può indurre una soluzione di problemi attraverso la "cooperazione", perché la sua attuazione richiede la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti.

In quest'ottica la "parola" riassume un valore e diventa base comune per i processi di apprendimento e di soluzione dei problemi, e l'uso della stessa influenza largamente il grado di efficacia del lavoro di gruppo, senza dimenticare che anche la presentazione visiva finale e la discussione con visualizzazione contribuiscono ad una comunicazione efficace. Quindi il compito della metodologia è discutere in molti in modo efficace portando ad una intesa comune in un tempo limitato; sviluppare idee creative e soluzioni pragmatiche a problemi esistenti, aumentare la densità dell'interazione, migliorare l'efficacia degli interventi verbali; tutto questo, però, non potrebbe realizzarsi senza superare le gerarchie e le competenze specialistiche; migliorando la cooperazione nei gruppi, tra i gruppi e la comprensione reciproca, favorendo la stima tra i partecipanti e la partecipazione attiva.

Attraverso la cooperazione, le parole, diventano quindi soluzioni al mandato, attraverso la mediazione del tutor nell'applicare regole nella comunicazione: somministrazione di un numero limitato di schede, espressione di una frase per una scheda, l'uso di frasi auto-esplicative; e ancora suddivisione della progettazione e della pianificazione del processo di apprendimento e di lavoro in tempi definiti per garantire una chiarezza nel procedere del lavoro^(17,18).

Le diverse fasi passano attraverso l'esplicitazione e la condivisione del mandato; la fase direttiva di presentazione, spiegazione di regole, suddivisione di compiti, compilazione dei concetti senza discussione; la fase facilitativa con la messa in comune di ogni apporto, l'interpretazione del significati, la realizzazione comune dei raggruppamenti, la discussione; ed infine la sintesi e la condivisione del processo e dei risultati, tenendo conto delle dinamiche del gruppo e valorizzando il contributo di ciascuno. Al termine di ogni metaplan, ad un unico mandato, corrispondono immancabilmente e mirabilmente la realizzazione di prodotti sempre diversi uno dall'altro nella compilazione e nei risultati finali, esempi di unicità e molteplicità concettuali delle proposte di soluzioni; la ricchezza dei contributi sono a garanzia del ruolo esterno e neutrale dei tutor.

Nei metaplan in oggetto il mandato unitario veniva proposto da esaminare, nei diversi gruppi, in diversi setting assistenziali e diverse proposte cliniche, in modo da indurre, intenzionalmente, la realizzazione di proposte di soluzioni diversificate.

In dettaglio la definizione dei gruppi è riportata nella tabella 1.

Nel gruppo 1 (Figura 1) veniva esaminata la strutturazione del lavoro del team correlato alla educazione alimentare del diabetico tipo 1 nella transizione dalla pediatria. Il percorso di transizione è formal-

mente strutturato con passaggi attenti, soprattutto, prima ancora che alla componente tecnica e metabolica, nella presa in carico, alla ricerca dei bisogni del paziente, ai rapporti con la famiglia, all'approccio multidisciplinare, rispettando la continuità di cura e garantendo processi dedicati. L'elemento tra-

Tabella 1 | Definizione dei gruppi.

Gruppo 1 Transizione (Flow chart 1)	Gruppo 2 Diabete mellito tipo 2 (Flow chart 2)	Gruppo 3 Diabete mellito tipo 1 (Flow chart 3)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito tipo 1 • anni 18 • diabete dall'età di 8 aa • non complicanze • primo accesso al Servizio Diabetologico trasferito dalla Pediatria • HbA1c di 8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete tipo 2 non noto in precedenza • Scarso compenso con HbA1c di 10 % • 50 anni • primo accesso al Servizio Diabetologico • Non sintomi di scompenso • Obeso, iperteso, dislipidemico 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito tipo 1 già noto • Diabetico da circa 20 aa • 35 aa • HbA1c di 7,7% • Da 6 mesi ha intensificato l'attività sportiva • Riferisce frequenti ipoglicemia

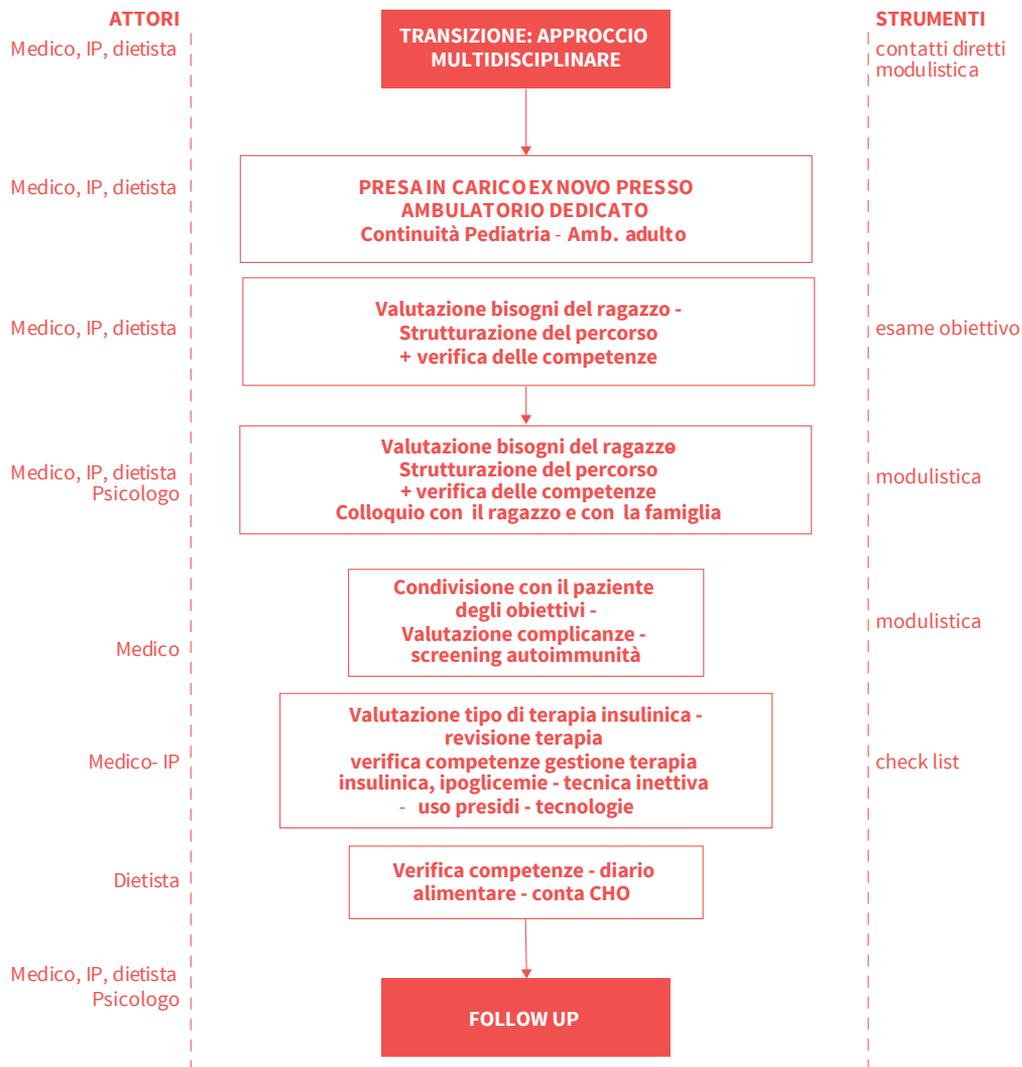


Figura 1 | Gruppo 1 - Diabete tipo 1 - transizione dalla Pediatria.

sversale nel passaggio del paziente tra le varia professionalità è la verifica delle competenze trasmesse ed apprese dei vari momenti del percorso. Le parole chiave del percorso, ben strutturato, sono tese al massimo livello alla realizzazione della condivisione e all'empowerment del paziente, alla programmazione, alla ricognizione delle progettualità dopo la verifica dei bisogni e delle competenze attuali. Durante il confronto all'interno del gruppo transizione sono emerse diverse posizioni, dovute principalmente ai differenti contesti organizzativi, che rendono testimonianza di come, a fronte di premesse ampiamente condivise, i percorsi assistenziali realizzati varino notevolmente anche all'interno della stessa regione.

Nel gruppo 2 (Figura 2) il lavoro è stato realizzato partendo letteralmente dall'esame delle priorità dei tre attori principalmente coinvolti nel team ovvero medico, infermiere, dietista; quello che emerge prepotentemente è come i ruoli siano assolutamente

intercambiabili, ovvero come l'educazione attraverso in modo trasversale i tre ambiti degli attori coinvolti, sia pure per mezzo di metodiche diverse, rispettivamente: colloquio iniziale, educazione individuale e/o di gruppo, diario alimentare e ricerca dell'obiettivo dietetico. In tutti e tre emerge però come l'educazione sia vista non disgiunta dall'esigenza dell'empowerment, cercando rispettivamente una maggior consapevolezza alimentare; attraverso la conoscenza della storia del paziente; cercando la motivazione dello stesso. Emerge una sovrapposibilità dei ruoli in questa fase iniziale, nel rispetto della specificità delle competenze. A questo primo step segue il secondo che vede diverse possibilità di percorsi alternativi e comunque intercambiabili; l'approccio che vede il passaggio del paziente da infermiere a dietista e infine a medico; oppure da infermiere a medico e da ultimo a dietista o altre combinazioni che riflettono non solo diverse esigenze organizzative o strategie nell'ambi-

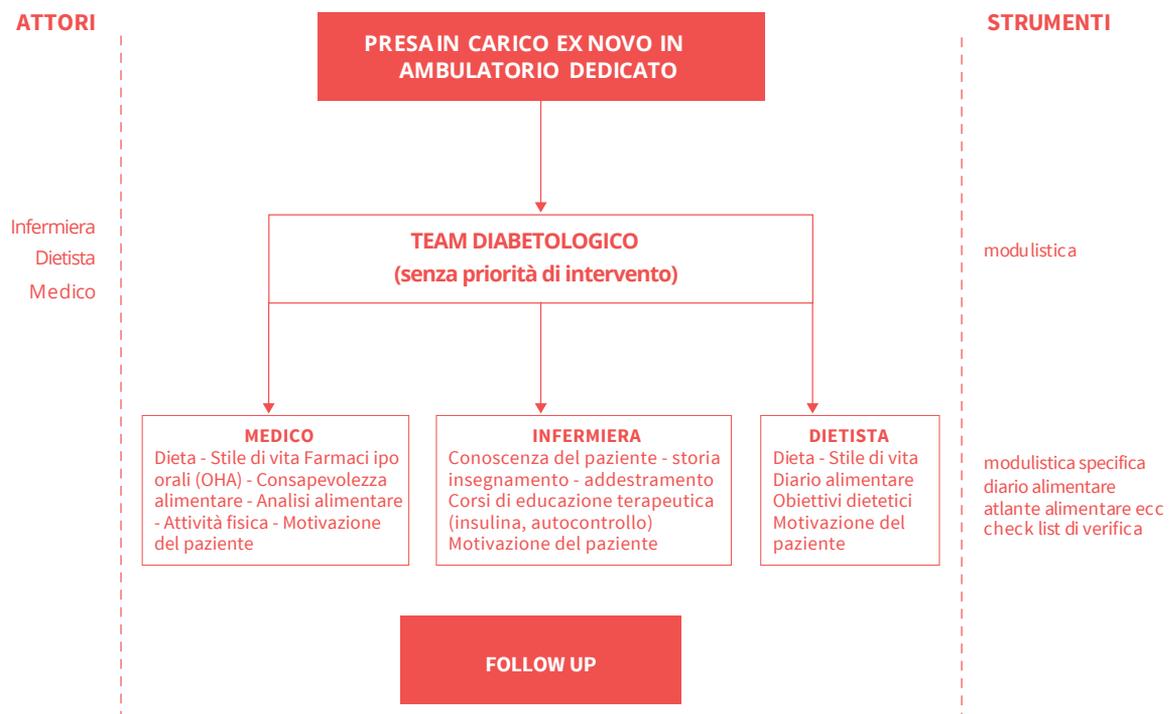


Figura 2 | Gruppo 2 - Diabete tipo 2 non noto in precedenza, in scarso compenso.

to della procedura di prima visita, ma che indicano ulteriormente l'intercambiabilità di ruoli e dei tempi nell'approccio al paziente. Nel terzo step viene sottolineato come la consapevolezza e la motivazione comunque raggiunta sia il fine ultimo del lavoro del team nell'ambito dell'educazione dietetica che quindi non si ferma alla semplice informazione. Il quarto tempo esplicita come solo successivamente le attività assumano una definizione operativa ben definita, nella gestione dell'autocontrollo durante l'ambulatorio infermieristico o nella strutturazione dei gruppi di educazione

Nel gruppo 3 (Figura 3) il lavoro viene realizzato attraverso l'elenco delle attività educative in senso lato, non necessariamente nell'ambito alimentare, svolte dalle diverse professionalità in modo rigidamente strutturato, anche se alcuni argomenti trattati sono trasversalmente presenti nei tre ambiti (es gestione ipoglicemia). La compartimentazione degli argomenti trattati sembra

prevedere una visione del lavoro di un team ad elementi prepotentemente strutturati e con compiti perfettamente distinti.

Dall'analisi dei 3 gruppi si evince che ciascuno dei 3 gruppi segue percorsi lievemente diversi a seconda della condizione clinica di partenza, che ha influenzato non solo le scelte del singolo operatore, ma di tutto il gruppo. Si può riconoscere che la divisione dei ruoli delle 3 figure del team passa da una divisione quasi completa nel paziente tipo 2 ad una definizione via via più rigida delle competenze nel tipo 1 adulto fino ad una divisione molto precisa dei ruoli nei tipi 1 alla transizione.

Le metodologie di ETS stanno evolvendo con il ricorso, soprattutto negli ultimi anni, a supporti tecnologici, come algoritmi computerizzati, applicazioni sui cellulari predisposti per la telemedicina che possono essere utilissimi durante il percorso di educazione dei malati cronici che necessariamente si sviluppa in diverse fasi e richiede del tempo.

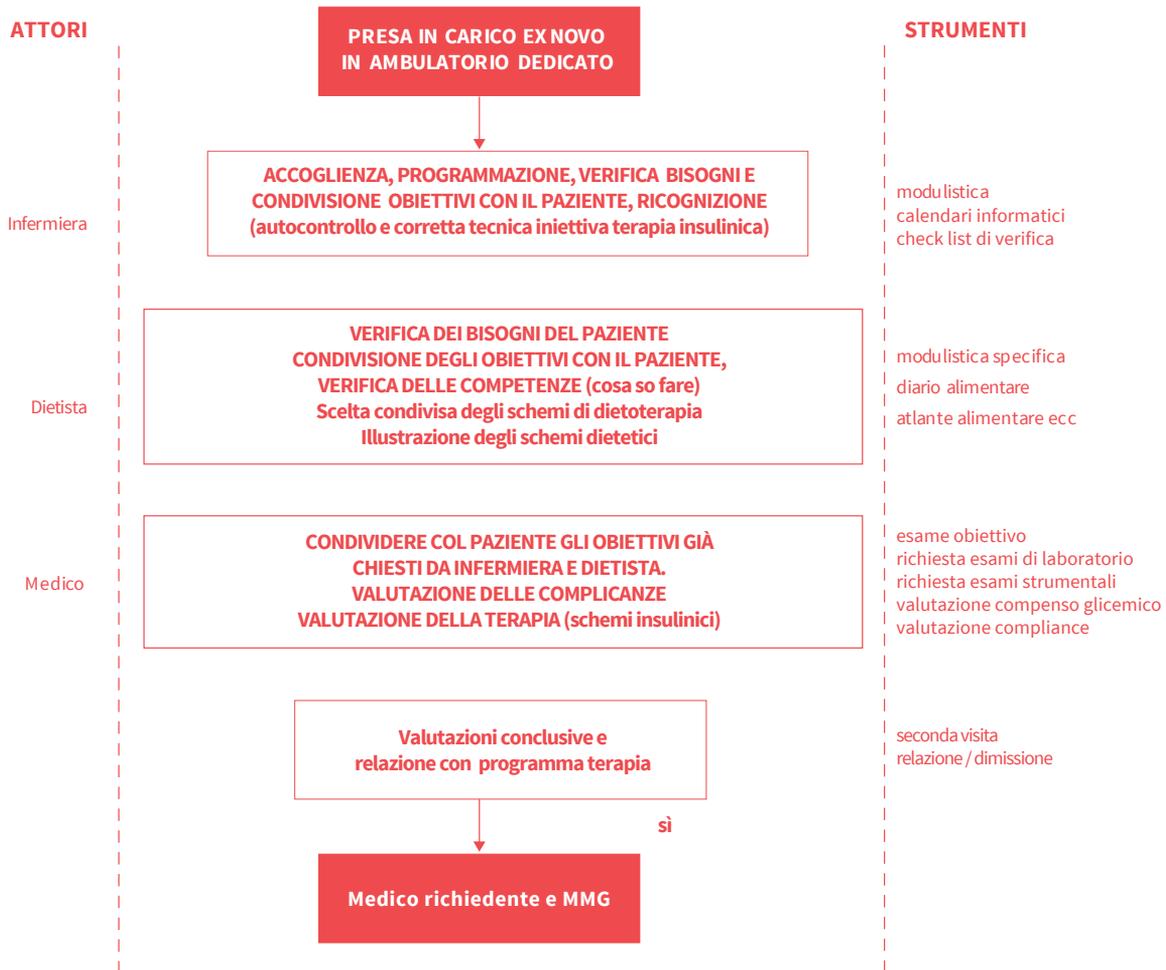


Figura 3 | Gruppo 3 - DM 1 primo accesso (Paziente adulto insulinottrattato - primo accesso).

Tuttavia in base alla nostra esperienza un approccio personalizzato con il singolo paziente da parte del team diventa fondamentale nella fase iniziale, come nel gruppo 1 di transizione o nel gruppo 2, o quando si devono affrontare importanti criticità, come nel gruppo 3. Nel prosieguo del percorso educativo le specifiche competenze delle 3 figure diventeranno sempre più distinte. Per poter operare in questo modo è imprescindibile avere la disponibilità di un team diabetologico dedicato con operatori sanitari competenti ed esperti nella cura delle persone con diabete.

Si ringraziano V. Manicardi, (Diabetologia di Reggio Emilia, referente Gruppo Annali AMD) per la moderazione, M. Monesi (Diabetologia di Ferrara) e S. Acquati per la collaborazione.

Bibliografia

- Inzucchi SE, Bergenstal RM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140-149, 2015.
- Standard di cura SID AMD, 2018.
- Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25:1159-1171, 2002.
- Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ* 34:815-823, 2008.
- Tang TS, Funnell MM, Oh M. Lasting effects of a 2-year diabetes self-management support intervention: outcomes at 1-year follow-up. *Prev Chronic Dis* 9:E109, 2012.
- Funnell MM. Peer-based behavioural strategies to improve chronic disease self-management and clinical outcomes: evidence, logistics, evaluation considerations and needs for future research. *Fam Pract* 27 (Suppl 1):i17-i22, 2010.
- Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Can J Diabetes* 33:18-26, 2009.
- Documento Mistero della salute, 2013.
- ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete". http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2017. Lifestyle management. *Diabetes Care* 40 (Suppl1):S33-43, 2017.
- Forlani G, Lorusso C, Moscatiello S et al. Are behavioural approaches feasible and effective in the treatment of type 2 diabetes? A propensity score analysis vs. prescriptive diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:313-320, 2009.
- Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients: accompagner les patients avec unemaladie chronique: nouvelles approches. Editions Maloine, 2011.
- Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 106:1394-1400, 2009.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337:a1344, 2008.
- Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 12:213, 2012.
- Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ* 38:108-123, 2012.
- Vademecum Scuola di Formazione AMD http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/VADEMECUM_13_17_STRUMENTI.pdf
- Le strategie didattiche Giovanni Buonaiuti. Roma, Carocci, 2014.

REVIEW

La chirurgia bariatrica quale possibile scelta per la terapia e la prevenzione delle patologie del piano pelvico

Bariatric surgery as a possible choice for therapy and prevention of pelvic floor dysfunctions

A.C. Bossi¹, O. Caruso², P. Previtali³, M. Alessiani⁴

¹ UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete, ASST Bergamo Ovest di Treviglio (BG). ² ASST Franciacorta Ospedali di Chiari e di Iseo (BS). ³ Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali, Università di Pavia. ⁴ Dipartimento di Chirurgia, Università di Pavia e ASST Pavia-Ospedale di Stradella (PV).

Corresponding author: acbossi@gmail.com

Abstract

In our country, 10% of the population is obese; probably 20% of these subjects are affected by severe obesity (BMI >40) or by obesity complicated by diseases able to reduce life expectancy and to worsen quality of daily living. So these patients will be considered chronically ill. The rapid increase of obesity in the incoming years foresees a percentage of obese people suffering from other chronic diseases much higher than nowadays. Bariatric surgery is an effective remedy to treat those obese who have had no benefit from previous medical and nutritional treatments. Such complex surgery involves doctors of different disciplines, and requires dedicated resources. In particular, for patients (women and men) with pelvic floor diseases, there can be a significant improvement after bariatric surgery in terms of bladder and rectal function, with reduction of problems connected with continence. It is known that urinary and fecal incontinence is more prevalent in obese subjects than in non-obese population. Patients with severe obesity have an increased incidence of pelvic organ prolapsed, stress incontinence, pelvic floor disorders, difficulty with complete bladder emptying, excessive filling incontinence, and bladder irritation symptoms. On the other hand, pathological obesity can be considered an independent risk factor for urinary incontinence and bladder symptoms, but it is really a modifiable factor in case a proper weight loss can be obtained.

KEY WORDS obesity; bariatric surgery; urinary incontinence; fecal incontinence.

Riassunto

Nel nostro paese il 10% della popolazione è obeso; probabilmente il 20% di questi soggetti è affetto da obesità grave (BMI>40) o complicata da affezioni in grado di ridurre l'aspettativa di vita e di peggiorarne la qualità, portando



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A.C. Bossi, O. Caruso, P. Previtali, M. Alessiani (2019) La chirurgia bariatrica quale possibile scelta per la terapia e la prevenzione delle patologie del piano pelvico. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2019

Accepted March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Bossi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

questi soggetti ad essere malati cronici. Il rapido incremento del numero di obesi fa prevedere nei prossimi anni una percentuale di obesi portatori di malattie croniche molto superiore all'attuale. La chirurgia bariatrica si propone come un efficace rimedio per curare quegli obesi che non hanno avuto benefici da terapie mediche e nutrizionali. Trattandosi di una chirurgia che coinvolge medici di diverse discipline necessita di risorse dedicate. In particolare, per i pazienti (donne e uomini) con patologie del piano pelvico ci può essere un significativo miglioramento dopo chirurgia bariatrica delle funzioni uro-vescicali e rettili, con riduzione delle problematiche connesse con la continenza. È noto che l'incontinenza urinaria e fecale abbiano una prevalenza maggiore nei soggetti obesi rispetto alla popolazione non-obesa. Pazienti con grave obesità presentano un aumentata incidenza di prolasso degli organi pelvici, incontinenza da stress, disturbi del pavimento pelvico, difficoltà al completo svuotamento vescicale, incontinenza da eccessivo riempimento e sintomi da irritazione vescicale. Di converso, l'obesità patologica può essere considerabile un fattore di rischio indipendente, ma modificabile per l'incontinenza urinaria ed i sintomi uro-vescicali nel caso si riesca ad ottenere un adeguato calo ponderale.

PAROLE CHIAVE obesità; chirurgia bariatrica; incontinenza vescicale; incontinenza fecale.

Introduzione

Nel nostro Paese il 10% della popolazione è obeso e nei prossimi anni questa percentuale è destinata ad aumentare considerevolmente. Una buona parte della popolazione obesa, si stima circa il 25%, è affetto da obesità grave (BMI>40) spesso associata a comorbidità o patologie croniche in grado di ridurre l'aspettativa di vita e di peggiorare la qualità. La chirurgia bariatrica si propone come un efficace rimedio per curare quegli obesi che non hanno avuto benefici da terapie mediche e nutrizionali.

Nell'ultimo decennio la chirurgia bariatrica ha fatto importanti passi avanti per quanto riguarda le indicazioni chirurgiche, la valutazione e la gestione pre- e post-operatoria dei pazienti, le tecniche operatorie. Per quanto riguarda le indicazioni, la consapevolezza che alcune patologie correlate all'obesità, come il diabete mellito di tipo 2, la sindrome delle apnee notturne e altre, condizionano pesantemente la prognosi "*quoad vitam et validudinem*" dei pazienti, e la dimostrazione dell'efficacia della chirurgia nel migliorare

o risolvere tali condizioni morbose hanno portato a una significativa estensione delle indicazioni in questo campo, consentendo di superare il limite di applicazione di tale chirurgia originariamente proposto dal National Institute of Health nel 1991⁽¹⁾, costituito dall'obesità con BMI >40 o >35, ma con almeno due complicazioni.

Per quanto riguarda la valutazione dei potenziali candidati alla chirurgia bariatrica, è ormai consolidata la consapevolezza che l'inquadramento diagnostico e terapeutico debba prevedere la presa in carico del paziente obeso da parte di un centro specializzato, composto da una equipe multidisciplinare, all'interno della quale possano essere offerte le professionalità specifiche che si occupino dell'obesità a 360 gradi.

Un altro campo in cui ci sono stati importanti cambiamenti è quello relativo agli interventi chirurgici. Gli interventi maggiormente effettuati in Italia sono quelli di tipo restrittivo, cioè che limitano l'assunzione di cibo, e sono il Bendaggio Gastrico Regolabile, la Sleeve Gastrectomy e il By-pass gastrico. Tuttavia altre tipologie di interventi cosiddetti malassorbitivi vengono proposte da diversi centri, come ad esempio la Deversione Biliopancreatica e il By-pass Bilio-intestinale (Tabella 1). Tali tecniche sono volte a ridurre l'assorbimento calorico a livello intestinale⁽²⁾.

Un aspetto fondamentale della chirurgia bariatrica riguarda la gestione post-operatoria dei pazienti e soprattutto la gestione delle eventuali complicanze, che per alcune tipologie di interventi sono piuttosto frequenti. Anche in questo campo ci sono stati importanti passi avanti sia nel prevenire le eventuali complicanze, sia nell'acquisizione di esperienza e di corrette strategie per la loro gestione, con notevole diminuzione della mortalità.

Nel complesso, dunque, la chirurgia bariatrica ha avuto negli ultimi anni un notevole sviluppo e si propone per il futuro come una chirurgia emergente e proponibile per ulteriori indicazioni legate alle patologie correlate all'obesità.

Tabella 1 | Tipologie di interventi di chirurgia bariatrica effettuati più frequentemente.

Interventi restrittivi	Interventi malassorbitivi
Bendaggio gastrico	Deversione bilio-pancreatica
Sleeve Gastrectomy	By-pass bilio-intestinale
By-pass gastrico	

Chirurgia bariatrica e patologie del piano pelvico

L'obesità patologica è riconosciuta come fattore di rischio indipendente per le patologie del piano pelvico^(3,4). Inoltre è noto, dalla letteratura, che l'incontinenza urinaria e fecale ha una prevalenza maggiore nei soggetti obesi rispetto alla popolazione non-obesa di riferimento (67% vs 27%)^(5,6). Pazienti con grave obesità presentano un'augmentata incidenza di prolasso degli organi pelvici, incontinenza da stress, disturbi del pavimento pelvico, difficoltà al completo svuotamento vescicale, incontinenza da eccessivo riempimento e sintomi da irritazione vescicale⁽⁷⁻⁹⁾.

Di converso, l'obesità patologica può essere considerata un fattore di rischio modificabile per l'incontinenza urinaria ed i sintomi uro-vescicali nel caso si riesca ad ottenere un adeguato calo ponderale^(10,11). Più specificamente, nel genere femminile si è dimostrata una correlazione positiva tra l'evoluzione del BMI e l'incontinenza: tale associazione si è rivelata valida per tutti i sottotipi di incontinenza vescicale (da stress, mista, da urgenza)⁽¹²⁾. Un altro esempio è fornito dalla comparsa di incontinenza sintomatica dopo lesione ostetrica dello sfintere anale (OASI: Obstetric anal sphincter injury), che è una delle complicanze più temibili in giovani partorienti, ed è correlata in modo statisticamente significativo con il BMI ($p=0.04$)⁽¹³⁾. Pur essendo una condizione frequente nelle donne, l'incontinenza urinaria non sempre viene riferita al medico curante che dovrebbe indagare in modo pro-attivo i sintomi e i disturbi ad essa correlati, intervenendo sui fattori di rischio modificabili (come l'obesità e il sovrappeso), suggerendo poi trattamenti medici conservativi o consigliando una valutazione specialistica (uro-ginecologica o chirurgica bariatrica) quando le patologie determinanti non ottengono una efficace risoluzione del disturbo⁽¹⁴⁾.

Come si può immaginare, le ipotesi fisiopatologiche⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ prevedono una condizione di limitata compliance urinaria (che determina un ridotto volume di riempimento vescicale) causata dall'aumento del tessuto adiposo viscerale, con necessità di maggior frequenza della minzione. Inoltre, l'aumentata pressione intra-addominale, è associata a:

- maggior pressione che si viene a determinare sulla vescica con limitata mobilità uretrale;
- aumento dello stress ossidativo e al danno microvascolare correlabile allo stato di insulino-resistenza;
- modificazioni funzionali neurogene del pavimento pelvico;

- alterazioni dei muscoli (detrusore e sfinterici);
- infiammazione locoregionale causata da aumento di tessuto adiposo perivescicale.

L'aumentata pressione intraaddominale sembra comunque essere il fattore patofisiologico che correla l'obesità con l'incontinenza. Tra le strategie terapeutiche proposte, il posizionamento di una fascia medio-uretrale (MUS: Mid Urethral Sling) risulta la soluzione chirurgica più percorribile, con benefici a lungo termine più evidenti proprio nella popolazione obesa, pur se il perdurare dell'obesità è un fattore di rischio per il fallimento dell'intervento stesso, con recidiva di incontinenza⁽¹⁸⁾.

Una recentissima review e meta-analisi⁽¹⁹⁾ considera proprio la condizione di sovrappeso e di obesità come fattore di rischio modificabile per l'incontinenza urinaria in donne giovani e adulte. La correzione della condizione di obesità può essere decisiva nell'evitare l'evoluzione verso condizioni più gravi e persistenti. Anche per il comparto posteriore, mediante studi di manometria ano-rettale, l'obesità è risultata fattore di rischio per disfunzione rettale in pazienti (di entrambi i generi) in attesa di essere sottoposti a chirurgia bariatrica⁽²⁰⁾.

Il ruolo della chirurgia bariatrica è stato valutato anche sulla risposta a questionari relativi a disturbi del comparto vescicale e posteriore in donne con disturbi urinari⁽²¹⁾. Dopo l'intervento e il calo di peso, gli score medi mostrano un significativo miglioramento nella riduzione delle infezioni vescicali, della frequenza della minzione e della nicturia.

Sempre nel genere femminile, è stato osservato che la presenza di comorbidità nel periodo pre-operatorio (fumo, diabete, ipertensione) influenzano il recupero funzionale urinario dopo intervento di Sleeve Gastrectomy laparoscopica⁽²²⁾. Secondo altri studi, peraltro, perdite di peso anche significative (dopo intervento bariatrico) non hanno portato a miglioramenti significativi sulla prevalenza di disturbi del pavimento pelvico, pur se la qualità di vita risultava statisticamente migliorata⁽²³⁾.

Indicazioni

Storicamente le indicazioni alla chirurgia bariatrica fanno riferimento all'età dei pazienti, alla gravità dell'obesità e alle comorbidità associate. Il riferimento è stata la Consensus Conference del National Institute of Health Americano (1991)⁽¹⁾, dove si considera dirimente per definire la gravità dell'obesità l'Indice di Massa Corporea (BMI,

Body Mass Index), ma deve essere tenuto presente che esso ha rivelato limiti importanti⁽²⁴⁾, non essendo in grado di evidenziare:

- la distribuzione e la ripartizione dell'accumulo lipidico sotto forma di grasso somatico o viscerale, fattore chiave nel determinare la sindrome metabolica;
- la diversa distribuzione del grasso in relazione all'età, al sesso e alla razza.

Per tale motivo il BMI è considerato un importante parametro di riferimento, ma non l'unico per stabilire l'indicazione all'intervento chirurgico. Di conseguenza sono state nel tempo elaborate nuove linee guida per le indicazioni alla chirurgia bariatrica.

Criteri di inclusione

Secondo le più recenti linee guida della Società Italiana di Chirurgia Bariatrica (SICOB)⁽²⁾, l'intervento ha indicazione in base ai criteri di seguito elencati.

BMI

- BMI ≥ 40 kg/m²;
- BMI tra 35-40 kg/m² in presenza di comorbilità quali dislipidemia, diabete mellito di tipo 2 (T2DM), ipertensione arteriosa, coronaropatie, insufficienza respiratoria, Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturne (OSAS), artropatie gravi (Tabella 2);
- L'intervento è ammesso se:
- BMI tra 30-35 kg/m², in presenza di T2DM, non controllato dalla terapia medica;

- BMI ≤ 30 kg/m², in presenza di T2DM, non controllato da terapia medica, esclusivamente nel contesto di studi clinico - scientifici prospettici controllati.

Età

Vengono presi in considerazione i pazienti nella fascia di età compresa dai 18 ai 65 anni.

Comorbidità associate all'obesità

La tabella 2, riportata nelle linee guida della SICOB, riassume le comorbidità dei pazienti obesi. La scelta dell'inserimento in lista di attesa per l'intervento deve tener conto necessariamente dei criteri di priorità a favore dei pazienti più gravi⁽²⁵⁾.

La chirurgia bariatrica si è dimostrata efficace in pazienti obesi di età <18 anni e >65 anni ed anche nei soggetti con obesità di classe I (BMI 30-35 kg/m²) e con comorbidità.

I principali fattori di rischio per un intervento di chirurgia bariatrica che devono essere quindi attentamente valutati dall'equipe bariatrica multidisciplinare, sono soprattutto l'insufficienza cardiaca, le aritmie, l'ipertensione arteriosa non controllata, le patologie cerebro-vascolari, l'ipertensione polmonare, la Sindrome Metabolica, le apnee osservate e la gravidanza. La valutazione complessiva individuale non può prescindere dal considerare l'esistenza di controindicazioni assolute e relative, reversibili o irreversibili, in ambito di patologie della nutrizione, in campo endocrinologico e psicologico-psichiatrico.

Tabella 2 | Comorbidità dell'obesità.

Malattie metaboliche	Neoplasie	
• Diabete mellito di tipo 2	• Mammella	• Pancreas
• Dislipidemia	• Colon - retto	• Prostata
• Iperuricemia e gotta	• Endometrio	• Fegato
• Infertilità femminile	• Esofago	• Colecisti
• Sindrome dell'ovaio policistico	• Rene	• Leucemie
	• Ovaio	
Malattie cardiovascolari	Altre	
• Ipertensione arteriosa	• Asma	• Disordini psicologici
• Cardiopatia coronarica	• Apnee ostruttive notturne	• Reflusso gastroesofageo
• Cardiopatia congestizia	• Steatoepatite non alcolica	
• Embolia polmonare	• Colecistopatia	• Incontinenza urinaria
• Ictus	• Osteoartrite	• Intertrigine
	• Pseudotumor cerebri	• Fascite plantare

Le linee guida SICOB considerano controindicazioni le seguenti condizioni:

- il Disturbo d'ansia e/o di depressione, che però non è da considerare una controindicazione assoluta se associato a un programma psichiatrico di sostegno;
- il Disturbo bipolare non in compenso, la schizofrenia e la psicosi;
- la Dipendenza da alcol e/o da droghe;
- la diagnosi di Bulimia Nervosa non in compenso;
- le endocrinopatie responsabili di obesità secondaria.

Vi sono poi delle condizioni, quali ad esempio il Disturbo da alimentazione incontrollata o Binge Eating Disorder (BED) e la Night Eating Syndrome (NES, Sindrome da alimentazione notturna), che hanno indicazione alla chirurgia bariatrica solo dopo valutazione interdisciplinare e trattamento psicoterapeutico efficace.

Percorso clinico per la proposta di intervento di chirurgia bariatrica

L'inizio del percorso prevede una prima visita da parte di un chirurgo specialista bariatrico che stabilirà il livello di obesità, raccoglierà i dati clinici fondamentali nella valutazione del rischio chirurgico (presenza di diabete, ipertensione arteriosa, apnee notturne, reflusso gastroesofageo) e del tipo di intervento da proporre; informerà il paziente circa le diverse possibili procedure chirurgiche, illustrandone benefici e complicanze. Se il paziente è ritenuto candidabile a un trattamento chirurgico o endoscopico bariatrico, affronterà una visita dietologica-nutrizionale e una consulenza psichiatrico/psicologica, che vengono prescritte dal chirurgo nel corso della visita e programmate dal coordinatore infermieristico.

Qualora siano già presenti (o al fine di prevenire) disturbi della continenza e possibili patologie da incompetenza del piano pelvico (nel genere femminile), può essere presa in considerazione una prima visita ginecologica o urologica finalizzata alla valutazione vescicale e pelvica "quo-ante". Già in tale seduta potranno essere illustrati quegli accorgimenti che (nella persona obesa, specie se complicata da diabete) possono favorire la prevenzione dei disturbi del controllo urinario e della continenza (urinaria e fecale). D'altro canto è possibile che lo specialista Urologo o Ginecologo possano consigliare una valutazione del Chirurgo Bariatrico in pazienti obesi con particolari patologie del piano pelvico

oppure ad elevato rischio di sviluppare disfunzioni del piano perineale. Tale "alleanza" terapeutica potrebbe risultare particolarmente vantaggiosa per i pazienti sia in termini terapeutici, sia di medicina preventiva.

Conclusioni

Numerosi studi hanno portato alle seguenti valutazioni:

- l'obesità è di per sé un fattore di rischio per mortalità precoce, specie nei giovani e negli adulti^(25,26);
- l'obesità grave (stadio III, con BMI >40Kg/m²) è associata ad una perdita stimata della durata di vita di 6,5-13,7 anni rispetto a soggetti normopeso, pur se tale rischio di mortalità precoce varia in relazione a età, genere e etnia^(27,29);
- la grave obesità aumenta il rischio di diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia, che sono essi stessi fattori di rischio di malattia cardiovascolare⁽³⁰⁾.

Una maggior diffusione delle conoscenze (tra specialisti ginecologi, urologi, endocrinologi, diabetologi, dietologi, nutrizionisti, internisti, chirurghi e medici di medicina generale) dei miglioramenti indotti dalla chirurgia bariatrica in soggetti obesi potrebbe portare a una corretta selezione dei pazienti candidati alla chirurgia bariatrica. La possibilità di sottoporre pazienti obesi che possono trarre il massimo beneficio dalla chirurgia sia per quanto riguarda la perdita di peso, sia per quanto riguarda la cura delle patologie croniche da cui sono affetti, ha sicuramente importanti benefici sanitari ed economici per il Sistema Sanitario Nazionale.

Relativamente ai possibili benefici ottenibili dalla chirurgia bariatrica sul piano pelvico, possiamo ricordare che:

- l'obesità (oltre a fattore di rischio per i disturbi pelvici come precedentemente citato) è anche condizione che può impattare negativamente sugli interventi chirurgici anti-incontinenza⁽³¹⁾;
- la correzione bariatrica dell'obesità, secondo alcuni Autori⁽³²⁾, può essere considerata trattamento profilattico per i disturbi del pavimento pelvico (sia urinari, sia fecali);
- l'intervento bariatrico potrebbe influire positivamente sulla funzione sessuale⁽³³⁾.

La presente rassegna è tratta dal Project Work "Elaborazione di un PDTA per la chirurgia bariatrica" presentato al Corso di Rivalidazione manageriale 2018: Management del sistema socio-sanitario regionale e leadership del cambiamento - Università di Pavia - UPV 18001/AE (www.polis.lombardia.it).

Bibliografia

1. NIH Conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 115:956-61, 1991.
2. Foschi D, De Luca M, Sarro G, Bernante P, Zappa MA, Moroni R, Navarra G, Foletto M, Ceriani V, Piazza L, Di Lorenzo N. Linee Guida di Chirurgia dell'Obesità. Ed. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche (S.I.C.OB.), edizione 2016.
3. Elia G, Dye TD, Scariati PD. Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 12:366-9, 2001.
4. Uustal Fornell E, Wingren G, Kjolhede P. Factors associated with pelvic floor dysfunction with emphasis on urinary and fecal incontinence and genital prolapse: an epidemiological study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:383-9, 2004.
5. Richter HE, Burgio KL, Clements RH, Goode PS et al. Urinary and anal incontinence in morbidly obese women considering weight loss surgery. *Obstet Gynecol* 106:1272-7, 2005.
6. Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DA, Fultz NH et al. Establishing the prevalence of incontinence study: racial differences in women's patterns of urinary incontinence. *J Urol* 179:1455-60, 2008.
7. Morandi A, Maffei C. Urogenital complications of obesity. *Best Pract Clin Res Endocr Metabol* 27:209-18, 2013.
8. Whitcomb EL, Lukacz ES, Lawrence JM, Nager CW et al. Prevalence and degree of bother from pelvic floor disorders in obese women *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 20:289-94, 2009.
9. Khullar V, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, et al. The relationship between BMI and urinary incontinence subgroups: results from EpiLUTS. *Neurourol Urodyn* 33:392-9, 2014.
10. Whitcomb EL, Subak LL. Effect of weight loss on urinary incontinence in women *J Urol* 3:123-32, 2011.
11. Pashootan P, Ploussard G, Coccaul A, de Gouvello A et al. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. *BJU Int* 116:124-30, 2015.
12. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence. The Norwegian EPINCONT study. *BJOG* 110:247-54, 2003.
13. Joris F, Hoesli I, Kind A, Ries JJ, Kavvadias T. Obstetrical and epidemiological factors influence the severity of anal incontinence after obstetric anal sphincter injury. *BMC Pregnancy Childbirth* 19:94. doi: 10.1186/s12884-019-2238-2, 2019.
14. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA* 318:1592-1604, 2017.
15. Palleschi G, Pastore AL, Rizzello M, Cavallaro G et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy effects on overactive bladder symptoms. *J Surg Res* 196:307-12, 2015.
16. Fenster CP, Weinsier RL, Darley-USmar VM, Patel RP. Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res* 10:964-8, 2002.
17. Tong RS, Larner T, Finlay M, Agarwal D et al. Pelvic lipomatosis associated with proliferative cystitis occurring in two brothers. *Urology* 59:602, 2002.
18. Fuselier A, Hanberry J, Margaret Lovin J, Gomelsky A. Obesity and Stress. Urinary Incontinence: Impact on Pathophysiology and Treatment. *Curr Urol Rep* 19:10, 2018.
19. Lamerton TJ, Torquati L, Brown WJ. Overweight and obesity as major, modifiable risk factors for urinary incontinence in young to mid-aged women: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* Sep 19, 2018.
20. Neto IJFC, Pinto RA, Jorge JMN, Santo MA et al. Are Obese Patients at an Increased Risk of Pelvic Floor Dysfunction Compared to Non-obese Patients? *Obes Surg* 27:1822-1827, 2017.
21. Nygaard CC, Schreiner L, Morsch TP, Saadi RP et al. Urinary Incontinence and Quality of Life in Female Patients with Obesity. *Rev Bras Ginecol Obstet* 40:534-539, 2018.
22. Cayci HM, Oner S, Erdogdu UE, Nas I et al. The Factors Affecting Lower Urinary Tract Functions in Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 28:1025-1030, 2018.
23. McDermott CD, Terry CL, Mattar SG, Hale DS. Female Pelvic Floor Symptoms Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 22:1244-1250, 2012.
24. Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. *Obesity* 18:865-71, 2010.
25. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N et al. International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 24:42-55, 2014.
26. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR et al. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 39:861-77, 2016.
27. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 363:2211-2219, 2010.
28. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, et al. Body mass index and all cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes* 30:822-829, 2006.
29. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med* 11: e1001673, 2014.
30. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 289:187-193, 2003.
31. Umar Karaman U, Campbell KJ, Fritel CF, Gomelsky A. The impact of obesity on outcomes and complications after top-down retropubic midurethral sling. *Neurourology and Urodynamics* 36:1330-1335, 2017.
32. Pomian A, Majkusiak W, Lisik W, Tomasik P et al. Is Bariatric Surgery a Prophylaxis for Pelvic Floor Disorders? *Obes Surg* 28:1653-1658, 2018.
33. Wingfield LR, Kulendran M, Laws G, Chahal H et al. Change in Sexual Dysfunction Following Bariatric Surgery. *Obes Surg* 26:387-94, 2016.

REVIEW

Ottimizzazione della terapia con insulina basale nel DM2: add-on di GLP-1 RA in associazione libera e in combinazione pre-costituita

Basal insulin treatment optimization in T2DM: GLP-1 Receptor Agonists in loose addition or in fixed dose combination

G. Formoso¹, M.P.A. Baldassarre¹, A. Consoli¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento - Centro Scienze dell’Invecchiamento e Medicina Traslazionale, Università “G. D’Annunzio”, Chieti - Pescara.

Corresponding author: consoli@unich.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Abstract

Administration of basal insulin formulations is often used when oral therapies fail to achieve and/or maintain adequate glucose control in T2DM. However, observational studies documented that a large percentage of basal insulin treated subjects fails to achieve glycemic targets. Among the possible strategies to intensify basal insulin therapy, addition of a GLP-1 RA has several advantages. Indeed GLP-1 RA mechanism of action could be seen as complementary to insulin action. Furthermore, studies have shown that addition of a GLP-1 RA to basal insulin improves HbA1c with a minimal increase in the risk of hypoglycemia and null or modest weight gain. Addition of a GLP-1 RA to basal insulin therapy might be easier if performed by switching from daily basal insulin injections to daily injections of a fixed dose combination of a GLP-1 RA+basal insulin preparation. Two such fixed combinations are presently available, IDegLira (Degludec Insulin + Liraglutide) and IGLarLixi (Insulin Glargine+Lixisenatide). Two studies with IDegLira and one study with IGLarLixi have shown that these combinations are more efficacious and safer than mere up-titration of basal insulin. Use of fixed dose GLP-1 RA+basal insulin combination appears therefore an excellent strategy of basal insulin intensification. No studies are available directly comparing efficacy and safety of IGLarLixi and IDegLira. Data obtained in registration trials appear numerically better for IDegLira. Furthermore, as compared to IGLarLixi, IDegLira offers a greater flexibility in time of administration.

KEY WORDS basal insulin; GLP-1 RA; liraglutide; lixisenatide; fixed dose combination.

Riassunto

Spesso, quando, in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) le terapie con farmaci orali non sono sufficienti per raggiungere o mantenere

Citation G. Formoso, M.P.A. Baldassarre, A. Consoli (2019). Ottimizzazione della terapia con insulina basale nel DM2: add-on di GLP-1 RA in associazione libera e in combinazione pre-costituita. JAMD Vol. 22-1/2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2019

Accepted April, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Formoso et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

un adeguato controllo metabolico, si fa ricorso alla terapia con insulina basale. Tuttavia, una serie di studi osservazionali hanno dimostrato che una larga percentuale di soggetti trattati con insulina basale non raggiunge target di controllo glicemico soddisfacenti. Tra le diverse strategie di intensificazione del trattamento con insulina basale, la aggiunta in terapia di un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA) sembra offrire diversi vantaggi. Infatti, i meccanismi di azione dei GLP-1 RA appaiono complementari ai meccanismi di azione dell'insulina. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la aggiunta di un GLP-1 RA alla insulina basale permette un notevole miglioramento del compenso metabolico con un aumento minimo del rischio di ipoglicemia ed un incremento ponderale nullo o molto modesto. L'aggiunta di un GLP-1 RA in soggetti trattati con insulina basale può essere reso ancora più facile dalla sostituzione della iniezione giornaliera di insulina basale con una iniezione giornaliera di una preparazione contenente un GLP-1 RA + una insulina basale in combinazione fissa. Due preparazioni di questo tipo sono al momento disponibili: IDegLira (insulina degludec+liraglutide) ed IGLarLixi (insulina glargina+lixisenatide). Due studi con IDegLira ed uno studio con IGLarLixi hanno dimostrato che l'uso di queste combinazioni nella intensificazione della terapia insulinica basale è più efficace e più sicuro rispetto alla semplice titolazione più aggressiva della insulina basale. Quindi, l'uso di combinazioni fisse di GLP-1 RA + insulina basale può essere considerato una eccellente strategia di intensificazione della insulinizzazione basale. Non esistono studi che mettano a confronto diretto efficacia e sicurezza di IDegLira e di IGLarLixi in soggetti precedentemente trattati con insulina basale, tuttavia, relativamente ai dati ottenuti negli studi registrativi di entrambi, quelli ottenuti con IDegLira sembrerebbero leggermente migliori. Infine, a paragone di IGLarLixi, l'uso di IDegLira consente una maggiore flessibilità dell'ora di somministrazione.

PAROLE CHIAVE insulina basale; GLP-1 RA; liraglutide; lixisenatide; combinazioni fisse.

Introduzione

L'attuale paradigma terapeutico della gestione del diabete mellito di tipo 2 (DM2) richiede il raggiungimento di una serie di target metabolici, che comprendono anche la riduzione della glicemia a digiuno o dei livelli di glicata, ritenuti efficaci ai fini di minimizzare il rischio di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari. Gli obiettivi terapeutici da

raggiungere sono quelli suggeriti dalle raccomandazioni ADA/EASD⁽¹⁾, per il raggiungimento dei quali, in una certa percentuale di pazienti, diviene opportuno il ricorso alla terapia insulinica basale. Tuttavia, dai dati disponibili si evince che una elevata percentuale di soggetti con DM2 non raggiunge i target suggeriti di controllo metabolico nonostante il ricorso alla terapia insulinica basale⁽²⁻⁵⁾. Anche in trial specificamente disegnati per raggiungere il miglior controllo possibile attraverso il trattamento con insulina basale, come il "classico" studio Treat-to-Target⁽⁴⁾ la percentuale di pazienti che raggiungeva una HbA1c di 7% o inferiore era del 58%. Il che vuol dire che oltre il 40% dei pazienti, pur nell'ambito dello stretto monitoraggio clinico che il trial imponeva, e nonostante un ambizioso e rigoroso algoritmo di titolazione della insulina basale, non raggiungeva il target prefissato. Dati da studi osservazionali retrospettivi offrono un panorama ancor più sconcertante: analisi di data base sia degli USA che degli UK dimostrano che, a distanza di 2/3 anni dall'inizio della terapia insulinica, meno del 30% di pazienti con DM2 raggiungeva il target glicemico prefissato.^(6,7) Si pone quindi la necessità di intensificare la terapia insulinica basale, ancorché fare questo attraverso il ricorso ad una o più iniezioni di insulina rapida ai pasti risulti in un regime complesso e difficile da seguire per il paziente. Di conseguenza, nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva possa teoricamente essere molto efficace nella riduzione della glicemia, permettendo in molti casi di raggiungere i livelli desiderati di glucosio ematico, una forte riluttanza esiste non solo ad iniziare, ma anche ad intensificare la terapia insulinica. Questo molto spesso impedisce, nella pratica clinica, di raggiungere gli obiettivi glicemici ottimali⁽⁸⁾. La terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) ha la potenzialità di agire sulla fine regolazione della omeostasi glicemica mediante la soppressione dei livelli di glucagone insieme all'aumento della secrezione insulinica.^(9,10) Inoltre, grazie al meccanismo d'azione glucosio dipendente, il trattamento con GLP-1 RA si associa ad una bassa incidenza di eventi ipoglicemici.⁽¹¹⁾ Questi farmaci inoltre inducono una discreta perdita di peso⁽¹²⁾ e potrebbero rallentare la progressione della malattia grazie ad un possibile effetto protettivo della funzione beta-cellulare.^(11,13,14) Infine, la loro azione ipoglicemizante appare robusta e duratura nel tempo: essa è dovuta in primis ad un effetto sulla riduzione della glicemia post-prandiale, ma, nel caso dei GLP-1 RA a lunga durata di azione, come, ad esempio, liraglutide, anche ad un discreto effetto sulla glicemia a digiuno.⁽¹⁵⁾ Quindi, associare un GLP-1 RA ad un'insulina basale, con la

potenzialità di massimizzare il controllo metabolico, minimizzare il rischio di ipoglicemia, ridurre l'incremento ponderale indotto dall'insulina e, nel caso di terapia insulinica già impostata, ridurre le dosi è una ipotesi con un solido razionale che verrà appreso discusso.

Razionale fisiopatologico per la terapia di combinazione con analoghi del GLP-1 ra e Insulina

COMPENSO GLICEMICO

L'insulina basale permette il controllo dei livelli di glicemia a digiuno.⁽¹⁶⁾ I GLP-1 RA, allo stesso tempo, riducono i livelli di glicemia a digiuno e le escursioni glicemiche post-prandiali.^(17,18) Nel periodo post-prandiale i GLP-1 RA riducono la produzione epatica di glucosio mediante l'aumento della secrezione insulinica associata alla riduzione della secrezione di glucagone.^(19,20) Anche in caso di funzione β cellulare severamente compromessa, i GLP-1 RA mantengono la loro azione ipoglicemizzante attraverso la soppressione del rilascio di glucagone dalle cellule α intervenendo su uno dei difetti patogenetici del DM2 su cui le altre terapie non hanno alcun effetto.⁽²¹⁾ Questo è ben dimostrato da studi osservazionali su soggetti con DM1 i quali dimostrano che, a prescindere dalla funzione beta cellulare residua, la terapia con liraglutide riduce i livelli postprandiali di glucagone e permette di ridurre la dose di insulina con un miglioramento del compenso metabolico.⁽²²⁾ Di conseguenza, la combinazione GLP-1 RA ed insulina basale dovrebbe consentire di massimizzare il controllo glicemico nel paziente con DM2.

Tutti i trial clinici che hanno valutato l'uso di liraglutide q.d o exenatide b.i.d. in associazione ad insulina basale hanno dimostrato la capacità di questa combinazione di ridurre la emoglobina glicosilata. Inoltre, in molti di questi trial, un'alta proporzione di pazienti raggiungeva livelli di glicata $<7\%$ (53 mmol/mol). I recenti trial clinici che hanno valutato, in pazienti con inadeguato controllo metabolico, l'aggiunta di una GLP-1 RA a lunga durata d'azione alla preesistente terapia insulinica basale hanno mostrato un significativo miglioramento del compenso glicemico e una riduzione di peso corporeo in assenza di aumento degli episodi ipoglicemici e di effetti collaterali (Duration⁽²³⁾ e AWARD-9⁽²⁴⁾). La combinazione di GLP-1 RA e insulina basale si associa

dunque ad un importante miglioramento del controllo metabolico in questi pazienti, con un effetto duraturo nel tempo⁽²⁵⁾.

IPOGLICEMIA E PESO CORPOREO

I GLP-1 RA stimolano la secrezione di insulina in modo glucosio dipendente e non inibiscono la risposta della alfa cellula all'ipoglicemia^(9,20), questo fa sì che il loro impiego in terapia si associ ad una incidenza di episodi ipoglicemici molto bassa.⁽¹¹⁾ Utilizzare un GLP-1 RA al posto di un'insulina prandiale per il controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali minimizza quindi il rischio di ipoglicemia.

L'uso di insulina si associa generalmente ad aumento di peso.⁽²⁶⁾ Al contrario, l'uso di GLP-1 RA si associa a calo ponderale, verosimilmente attraverso effetti sul sistema nervoso centrale che portano ad una modificazione del senso di fame e sazietà.⁽¹²⁾ L'entità del calo ponderale associato a terapia con GLP-1 RA è comunque influenzata anche dalla terapia concomitante. Quindi, in linea di principio, ci si potrebbe aspettare, usando un GLP-1 RA associato ad insulina basale, un effetto positivo sul peso, o, comunque, un incremento ponderale minore rispetto a quello che conseguirebbe ad una intensificazione della terapia operata introducendo la somministrazione di insulina prandiale. Inoltre, la associazione di un GLP-1 RA alla terapia con insulina basale già in atto potrebbe indurre una riduzione delle dosi di insulina, con conseguenti ulteriori benefici sul peso corporeo. È importante notare che ogni beneficio ottenuto sul peso corporeo è comunque di particolare rilevanza, considerando che l'aumento di peso a sua volta peggiora il controllo metabolico e peggiora il rischio di progressione del DM2, e che l'obesità è un fattore di rischio significativo per l'aumento di morbilità e mortalità nei pazienti con DM2.⁽²⁷⁾ Al contrario, la perdita di peso o il controllo dell'incremento ponderale (osservato nei trial clinici che hanno valutato la terapia di associazione GLP-1 RA con insulina basale) possono innescare un effetto positivo sul compenso metabolico, riducendo la morbilità e la mortalità associate al DM2.⁽²⁷⁾

Quindi, associare un GLP-1 RA alla terapia insulinica basale, rispetto ad un regime insulinico basal-bolus, comporta un notevole guadagno in termini di riduzione degli eventi ipoglicemici e del controllo del peso corporeo, come è emerso dagli studi che hanno confrontato le due strategie di intensificazione e da metanalisi degli stessi⁽²⁸⁻³⁰⁾.

DOSE DI INSULINA

Il miglioramento del controllo glicemico ottenuto associando un GLP-1 RA ad un regime di insulina basale potrebbe permettere di ridurre la dose quotidiana di insulina, minimizzando quindi ulteriormente il rischio di eventi ipoglicemici e di incremento ponderale. La riduzione del fabbisogno insulinico è stata osservata in numerosi studi clinici che hanno valutato l'associazione di un GLP-1RA alla terapia insulinica multi-iniettiva già in atto, con una significativa riduzione della dose prandiale o di insulina premiscelata e in alcuni casi, la sospensione dell'insulina.^(31,32)

Sostituire la terapia insulinica basale con terapia con GLP-1 RA potrebbe invece non essere a scelta ottimale, come osservato in uno studio nel quale i pazienti che hanno sospeso la terapia insulinica all'inizio di quella con exenatide sono andati incontro ad un peggioramento del controllo metabolico in circa il 50% dei casi. Questo suggerisce di non interrompere la terapia insulinica quando si inizia l'uso concomitante di un GLP-1 RA. È necessario invece valutare la riduzione della dose di insulina nel momento in cui il compenso metabolico migliora sensibilmente,⁽³³⁾ invitando il paziente a rilevare i livelli di glucosio ematico con una frequenza idonea alla titolazione in sicurezza della dose di insulina, almeno nel primo periodo della terapia combinata.

ULTERIORI VANTAGGI

È utile anche richiamare l'attenzione sul fatto che relativamente alla terapia insulinica, pur essendoci ormai dati solidi che ne testimoniano la sicurezza cardiovascolare,^(34,35) manca ancora la dimostrazione incontrovertibile che essa sia in grado di determinare protezione cardiovascolare. Si vanno invece accumulando evidenze che dimostrano come la terapia con GLP-1 RA si associ ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, almeno in pazienti con storia di pregressi eventi cardiovascolari.^(36,37) Negli studi in questione, i GLP-1 RA venivano usati in add on a qualsiasi terapia precedentemente in atto per la cura del DM2, di conseguenza anche in add on a terapia insulinica. Intensificando quindi la terapia insulinica basale con l'aggiunta di un GLP-1 RA si potrebbero teoricamente sfruttare anche i vantaggi sul rischio cardiovascolare dimostrati da alcune delle molecole di questa classe.

GLP-1 RA + INSULINA BASALE: ASSOCIAZIONE LIBERA O COMBINAZIONE PRE-COSTITUITA

La terapia combinata insulina basale + GLP-1 RA ha dunque un forte razionale, sufficienti dati clinici che

ne dimostrano la efficacia e la sicurezza e dati che suggeriscono che essa rappresenti una strategia di intensificazione della terapia insulinica basale superiore rispetto alla intensificazione con insulina prandiale. Tuttavia, tra gli ostacoli alla intensificazione della terapia insulinica vi è sicuramente anche la comprensibile riluttanza da parte del paziente (e spesso da parte del medico) ad "intensificare" la frequenza con la quale la terapia iniettiva deve essere somministrata. Quindi, la intensificazione della terapia in termini di numero di iniezioni non sempre viene facilmente accettata. Questo è il razionale che ha portato alla realizzazione di formulazioni dove un GLP-1 RA è somministrabile in contemporanea ad una insulina basale in una unica iniezione con i due composti presenti in rapporto fisso nella stessa soluzione e somministrati attraverso lo stesso device.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE COMBINAZIONI PRE-COSTITUITE

Due combinazioni in associazione precostituita di insulina basale e GLP-1 RA sono attualmente disponibili per il trattamento del DM2: IDegLira e IGlarLixi. IDegLira è un'associazione precostituita di insulina degludec e di liraglutide in una penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 unità/mL (U/mL) di degludec e 3.6 mg/mL di liraglutide. L'insulina degludec è un analogo dell'insulina ad azione basale in cui l'aggiunta di un acido grasso alla catena peptidica comporta modificazioni strutturali che determinano la formazione nel sottocute di aggregati molecolari la disgregazione dei quali assicura un afflusso costante di insulina attiva dal sottocute al circolo. La somministrazione di insulina degludec permette di ottenere a steady-state profili di insulinemia virtualmente piatti durante le 24 ore, a prescindere dall'orario di somministrazione.⁽³⁸⁾ Liraglutide è un GLP-1 RA a somministrazione giornaliera (tempo di dimezzamento: circa 13 ore) caratterizzato da una similarità della sequenza amminoacidica del 97% con il GLP-1 nativo. La somministrazione di liraglutide una volta al giorno permette una riduzione della curva glicemica post-prandiale successiva a tutti i pasti della giornata: alcuni studi hanno anche dimostrato un effetto di liraglutide nella riduzione della glicemia a digiuno.⁽³⁹⁾

IGlarLixi è un'associazione precostituita di insulina glargina e lixisenatide. La preparazione è disponibile in due diversi rapporti di combinazione, ovvero in penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 U/mL di glargina e 33 µg/mL di lixisenatide oppure in penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 U/mL di glargina e 50 µg/mL di lixisenatide. Lixisenatide è

un derivato dell'exendin-4 la cui azione sulle glicemie postprandiali è principalmente dovuta al ritardo dello svuotamento gastrico e all'inibizione della secrezione di glucagone. Il tempo di dimezzamento di lixisenatide è di 2-4 ore; la durata d'azione breve comporta un controllo della glicemia postprandiale principalmente sul pasto prima del quale è stata effettuata la somministrazione⁽⁴⁰⁾. L'efficacia clinica e la sicurezza di IDegLirae di IGLarLixi sono state oggetto di in una serie di studi clinici di fase 3 (programmi DUAL e LixiLan rispettivamente, Tabella 1). Gli studi sono stati condotti in varie tipologie di pazienti con DM: soggetti non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali (DUAL I,⁽⁴¹⁾ IV,⁽⁴²⁾ VI⁽⁴³⁾ e LixiLan-O⁽⁴⁴⁾ a novel titratable fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar), non adeguatamente controllati con GLP-1 RA (DUAL III)⁽⁴⁵⁾, non adeguatamente controllati con insulina basale (DUAL II,⁽⁴⁶⁾ double-blind trial, patients with type 2 diabetes (A1C 7.5-10.0% [58-86 mmol/mol] V⁽⁴⁷⁾ e LixiLan-L⁽⁴⁸⁾ a novel, titratable, fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar) o con terapia insulinica basal-bolus (DUAL VII)⁽⁴⁹⁾. Non esistono al momento confronti diretti tra IDegLira ed IGLarLixi: occorre però osservare che il programma DUAL è molto più esteso del programma LixiLan ed ha esplorato molteplici situazioni cliniche permettendo anche il confronto tra IDegLira e diversi comparator. Occorre anche osservare che tutti gli studi (di entrambi i programmi), che verranno appresso descritti in maggior dettaglio, hanno in genere documentato buona efficacia delle combinazioni fisse insulina/GLP-1 RA oltre ad evidenziare una serie di vantaggi di esse. Tra questi, un beneficio sul peso (neutralità o riduzione), una riduzione degli episodi ipoglicemici ed una riduzione del fabbisogno insulinico complessivo (Tabella 1). Tre studi con IDegLira ed uno studio con IGLarLixi hanno valutato efficacia e sicurezza delle combinazioni fisse in soggetti che fallivano il trattamento con farmaci antidiabete orali in monoterapia o in combinazione.

Per quello che riguarda IGLarLixi, lo studio LixiLan-O ne ha valutato efficacia e sicurezza in pazienti in trattamento con metformina ± altro ipoglicemizzante orale⁽⁴⁴⁾. In questo studio, il trattamento con IGLarLixi è stato confrontato verso l'aggiunta di sola lixisenatide o di sola insulina glargina. L'add-on di IGLarLixi, dopo 30 settimane di trattamento, permetteva di raggiungere una maggiore riduzione in termini di HbA1c (-1.6% vs 1.3% nel braccio glargina e 0.9% nel braccio lixisenatide, $p < 0.0001$), con un tasso di eventi ipoglicemici simile nei pazienti trattati con IGLarLixi e glargina, ed inferiore rispetto ai pazienti

trattati con sola lixisenatide. Nei pazienti trattati con la combinazione preconstituita si osservava una modesta riduzione del peso corporeo (-0.3 Kg) comunque minore di quella osservata nei soggetti trattati con sola lixisenatide (-2.3 kg) ma decisamente migliore dell'aumento di 1.1 kg osservato con il trattamento con sola glargina. Inoltre, i pazienti trattati con IGLarLixi presentavano, rispetto a lixisenatide da sole, una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali.⁽⁴⁴⁾

Efficacia e sicurezza di IDegLira sono state studiate in add on a diverse combinazioni di farmaci orali antidiabete. Nel primo degli studi del programma DUAL la terapia con IDegLira è stata confrontata verso terapia con la sola Liraglutide o con la sola insulina degludec (opportunitamente titolata sulla base della glicemia a digiuno) in add on a metformina ± pioglitazone in pazienti che fallivano il trattamento precedente con le due molecole orali.⁽⁴¹⁾ Dopo 26 settimane di terapia, IDegLira si dimostrava significativamente più efficace nella riduzione della HbA1c rispetto alle singole componenti (-1.9% IDegLira; -1.4% degludec; -1.3% liraglutide). Inoltre, e probabilmente più importante dal punto di vista clinico, il 60.4% dei soggetti trattati con IDegLira raggiungeva il target $di < 7\%$ di HbA1c senza ipoglicemie, rispetto al solo 40.9% dei pazienti trattati con sola degludec che raggiungeva questo target composito ($p < 0.0001$).⁴¹ Riguardo al peso, i soggetti trattati con la combinazione fissa perdevano circa 0,5 Kg rispetto al baseline, laddove i pazienti trattati con sola insulina mostravano, come atteso, un modesto ma significativo incremento ponderale ed i pazienti trattati con il solo GLP-1 RA mostravano un significativo decremento ponderale di 3 Kg in media.⁽⁴¹⁾ I risultati ottenuti a 26 settimane venivano poi successivamente confermati dalla estensione dello studio ad un anno di follow-up, che dimostra i vantaggi della combinazione fissa rispetto alla utilizzazione dei due componenti da soli vengono mantenuti nel tempo.⁽⁵⁰⁾

La stessa tipologia di pazienti (in terapia con metformina ± pioglitazone) veniva arruolata anche nello studio DUAL VI. Questo studio confermava come una titolazione di IDegLira più semplice (1 volta alla settimana sulla base di 2 valori di glicemia a digiuno) fosse efficace al pari di quella lievemente più complessa (2 volte alla settimana sulla base di 3 misurazioni) utilizzata nello studio DUAL I, dimostrando che con un approccio veramente semplice (1 iniezione al giorno non necessariamente legata alla assunzione del pasto, 2 misurazioni della glicemia a digiuno alla settimana e titolazione settimanale)

Tabella 1 | Studi di efficacia e sicurezza su IDegLira e IGlarLira.

Studio e durata del trattamento	Caratteristiche al baseline	Terapia di background	Trattamento	HbA1c al baseline	Riduzione della HbA1c (%)	% di pazienti che raggiungono HbA1c < 7%	Eventi ipoglicemici (%)	Comparsa di nausea (%)	Cambiamento del peso corporeo (kg)
DUAL I (26 settimane)	Numero soggetti: 1663 Età (anni): 55 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 6.6-7.2	Metformina ± pioglitazone	- IDegLira - degludec - liraglutide	8.3 8.3	-1.9 -1.4 -1.3	81 65 60	32 39 7	9 4 20	-0.5 +1.6 -3.0
DUAL I (estensione a 52 settimane)	Numero soggetti: 1311 Età (anni): 55 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 6.9	Metformina ± pioglitazone	- IDegLira - degludec - liraglutide	8.3 8.3	-1.84 -1.40 -1.21	78.2 62.5 56.5	176.7* 279.1* 19.1*	NA NA NA	-0.4, +2.3 -3.0
DUAL II (26 settimane)	Numero soggetti: 413 Età (anni): 57.5 BMI (kg/m ²): 33.7 Durata Diabete (anni): 10.5	Insulina Basale+ metformina ± sulfoniluree	- IDegLira - degludec	8.7 8.8	-1.9 -0.9	60 23	24 25	6.5 3.5	-2.7 nessuno
DUAL III (26 settimane)	Numero soggetti: 438 Età (anni): 58.4 BMI (kg/m ²): 32.9 Durata Diabete (anni): 10.5	Glp1-Ra + altri ipoglicemizzanti	- IDegLira -Glp1-Ra	7.8 7.7	-1.4 -0.3	75 36	32 2.8	3.1 4.1	+2.0 -0.8
DUAL IV (26 settimane)	Numero soggetti: 435 Età (anni): 59.7 BMI (kg/m ²): 31.6 Durata Diabete (anni): 9.1	Sulfonilurea ± metformina	-IDegLira -placebo	7.9 7.9	-1.5 -0.5	79.2 28.8	41.7 17.1	4.5 3.4	+0.5 -1.0
DUAL V (26 settimane)	Numero soggetti: 557 Età (anni): 58.8 BMI (kg/m ²): 31.7 Durata Diabete (anni): 11.5	Glargina + metformina	-IDegLira -glargina	8.4 8.2	-1.81 -1.13	71.6 47	28.4 49.1	9.4 1.1	-1.4 +1.8

Tabella 1 | segue Studi di efficacia e sicurezza su IDegLira e IGlarLixi.

Studio e durata del trattamento	Caratteristiche al baseline	Terapia di background	Trattamento	HbA1c al baseline	Riduzione della HbA1c (%)	% di pazienti che raggiungono HbA1c < 7%	Eventi ipoglicemici (%)	Comparsa di nausea (%)	Cambiamento del peso corporeo (kg)
DUAL VI (26 settimane)	Numero soggetti: 420 Età (anni): 56.8 BMI (kg/m ²): 32.4 Durata Diabete (anni): 7.3	Metformina ± pioglitazone	-titolazione IDegLira 1/settimana -titolazione IDegLira 2/settimana	8.2 8.1	-2.01 -2.02	89.9 89.5	5.7 16.2	5.3 5.2	-1.0 -2.0
DUAL VII (26 settimane)	Numero soggetti: 506 Età (anni): 58.3 BMI (kg/m ²): 31.7 Durata Diabete (anni): 13.2	Glargina+ metformina	-IDegLira -aspart/glargina	8.2 8.2	-1.48 -1.46	49.6# 44.6#	19.8 52.6	3 3	-0.9 +2.6
DUAL IX (26 settimane)	Numero soggetti: 554 Età (anni): 56.5 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 9.5	SGLT2 inibitori ± altri ipoglicemizzanti	-IDegLira -glargina	8.2 8.4	-1.9 -1.7	84.8 71.3	12.9 19.5	NA NA	Nessuno +2
LixiLan-0 (26 settimane)	Numero soggetti: 1170 Età (anni): 58.4 BMI (kg/m ²): 31.8 Durata Diabete (anni): 8.8	Metformina ± altri ipoglicemizzanti orali	-IGlarLixi -glargina -lixisenatide	8.2 8.2 8.3	-1.63 -1.34 -0.85	73.7 59.4 33.0	25.6 23.6 6.4	9.6 3.6 24	-0.3 +1.1 -2.3
LixiLan-L (30 settimane)	Numero soggetti: 736 Età (anni): 60 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 12.1	Insulina basale ± altri ipoglicemizzanti orali	-IGlarLixi -glargina	8.5 8.5	-1.1 -0.6	54.9 29.6	40 42.5	10.4 0.5	-0.7 +0.7

* Events per 100 patient-years of exposure (PYE).

Target HbA1c < 6.5%.

NA: dato non pubblicato.

si possa raggiungere un importante miglioramento del compenso glicemico, con basso rischio di ipoglicemia e senza incremento ponderale.⁽⁴³⁾

Pazienti in trattamento con una diversa combinazione di farmaci antidiabetici orali (sulfoniluree o glinidi ± metformina) venivano invece arruolati nello studio DUAL IV e randomizzati ad aggiungere placebo.⁴² Dopo 26 settimane ed una titolazione progressiva effettuata per raggiungere un target di glicemia a digiuno compresa tra 72-108 mg/dl, la HbA1c scendeva comprensibilmente in maniera significativamente maggiore nei pazienti del braccio IDegLira rispetto al braccio placebo (da 7.9% a 6.4% e da 7.9% a 7.4% rispettivamente). Come atteso, il tasso di eventi ipoglicemici era maggiore nei pazienti trattati con l'associazione GLP-1 RA/insulina rispetto al placebo (3.5 vs 1.4 eventi/anno rispettivamente), ma occorre considerare che i soggetti nel braccio di trattamento attivo raggiungevano un livello di HbA1c in media di 1 punto percentuale inferiore rispetto ai soggetti esposti a placebo e che comunque, in entrambi i gruppi, i pazienti continuavano ad essere trattati anche con sulfoniluree.⁽⁴²⁾

La efficacia e la sicurezza della combinazione fissa GLP-1 RA in soggetti che fossero già in trattamento con un GLP-1 RA non avendo, con esso, raggiunto un controllo ottimale sono state esplorate solo con la combinazione IDegLira. Nello studio DUAL III, infatti, è stato valutato se IDegLira, paragonata alla dose massima di GLP-1 RA, consentisse un miglioramento della HbA1c in soggetti già in terapia con GLP-1 RA in associazione ad ipoglicemizanti orali.⁴⁵ Dopo 26 settimane di terapia, la HbA1c si riduceva da 7.8% a 6.4% nei pazienti trattati con IDegLira e da 7.7 a 7.4% nei soggetti che non modificavano la terapia con GLP-1 RA. Il tasso di ipoglicemie era basso in entrambi i gruppi ma più elevato nei soggetti del braccio IDegLira. Come atteso, l'introduzione della insulina in terapia, seppure in combinazione fissa con liraglutide, faceva sì che i soggetti nel braccio IDegLira andassero incontro ad aumento ponderale (+ 2.0 Kg rispetto al baseline) mentre nei soggetti che proseguivano la terapia con GLP-1 RA aumentando la posologia fino alla dose massima si registrava un ulteriore decremento ponderale (-0.8 Kg rispetto al baseline).⁽⁴⁵⁾

Nonostante gli eccellenti dati di efficacia e sicurezza dimostrati dalle combinazioni fisse in soggetti in trattamento con farmaci orali o in soggetti in trattamento con farmaci orali + GLP-1 RA (che sono valsi a queste formulazioni la indicazione all'uso in questi soggetti da parte dell'FDA e dell'EMA), in Italia queste formulazioni sono concesse in regime di rimbor-

sabilità solo quando impiegate in sostituzione della terapia insulinica basale ed ai fini di "intensificare" quest'ultima. Per il nostro paese, quindi, assumono particolare importanza gli studi che hanno valutato l'impiego di queste formulazioni in soggetti in trattamento non ottimale con insulina basale ± terapia orale antidiabete. Relativamente a questi soggetti, sono disponibili due studi condotti con IDegLira ed un solo studio condotto con IGlarLixi.

Relativamente a quest'ultima formulazione, lo studio in questione è lo studio LixiLan-L, nel quale la sostituzione della terapia con insulina glargina con IGlarLixi nel braccio in trattamento attivo è stata confrontata con la intensificazione della titolazione della insulina glargina nel braccio di controllo.⁴⁸ La riduzione della HbA1c era significativamente maggiore nei soggetti che assumevano IGlarLixi (-1.1% vs -0.6%; $p < 0.0001$). Gli eventi ipoglicemici si sono distribuiti uniformemente tra i due gruppi, mentre la terapia con IGlarLixi risultava in un significativo vantaggio sul peso corporeo che si riduceva, seppur modestamente con IGlarLixi mentre aumentava modestamente nel gruppo che intensificava la titolazione di insulina glargina (-0.7kg vs +0.7kg; $p < 0.0001$).⁽⁴⁸⁾

Due studi dal disegno sostanzialmente simile hanno invece investigato efficacia e sicurezza di IDegLira in soggetti non adeguatamente compensati da trattamento con insulina basale ± terapia orale.^(46,47) Lo studio DUAL II prevedeva l'arruolamento di soggetti con DM2 già in terapia con una insulina basale in associazione a metformina ± sulfoniluree o glinidi, la sospensione delle terapie ipoglicemizanti con eccezione della metformina e la successiva randomizzazione a terapia con IDegLira o degludec con uno schema di titolazione il cui obiettivo era una glicemia a digiuno tra 72 e 90 mg/dl. La titolazione di entrambe le preparazioni non poteva andare oltre i 50 dose steps per IDegLira o le 50 U per insulina degludec, in modo che la dose massima di insulina somministrabile nei due bracci fosse sovrapponibile. IDegLira si dimostrava nettamente superiore a insulina degludec in termini di riduzione della HbA1c (-1.9% vs 0.9 % con degludec, $p < 0.0001$) presentando al contempo benefici relativamente al peso corporeo, che si riduceva di 2,7 Kg nel braccio IDegLira mentre non presentava modificazioni rispetto al baseline nel braccio trattato con insulina degludec. La incidenza di ipoglicemia risultava comparabile nei due bracci (circa il 25%) ma occorre notare che i soggetti trattati con IDegLira presentavano a fine studio valori di HbA1c medi di 6.9%, a fronte dell'8% registrati nei soggetti nel braccio degludec. Quindi, un sostanziale migliora-

mento del controllo glicemico non veniva “pagato” da un aumento del rischio di ipoglicemia.⁽⁴⁶⁾

Lo studio DUAL V aveva simili criteri di inclusione e sostanzialmente lo stesso disegno sperimentale.⁽⁴⁷⁾ In questo studio soggetti in terapia con insulina glargina e metformina in controllo non ottimale erano randomizzati a sostituire glargina con IDegLira o a continuare la terapia con insulina glargina intensificando la titolazione. Entrambe le formulazioni erano titolate 2 volte alla settimana con l’obiettivo di raggiungere una glicemia a digiuno compresa tra i 72 ed i 90 mg/dl: la dose massima di IDegLira raggiungibile era di 50 dose steps, mentre, contrariamente allo studio DUAL II, non vi era da protocollo un limite da non superare relativamente alla titolazione della insulina glargina. La HbA1c si riduceva in maniera significativamente maggiore nei pazienti trattati con IDegLira (-1.81% vs -1.13% nei pazienti trattati con glargina, $p < 0.0001$) con un tasso di eventi ipoglicemici più basso (IDegLira 2.23 vs glargina 5.05 episodi/paziente/anno). Inoltre, mentre nei soggetti trattati con l’associazione pre-costituita si osservava una significativa riduzione del peso, i soggetti trattati con glargina andavano incontro ad aumento ponderale.⁽⁴⁷⁾

Nel complesso, quindi, i risultati degli studi in soggetti in controllo non ottimale con insulina basale fanno ritenere che la “intensificazione” effettuata mediante sostituzione della insulina basale con una formulazione di insulina basale+GLP-1 RA in combinazione fissa consente, a parità di numero di iniezioni giornaliere e di modalità di titolazione, di ottenere, rispetto ad una mera titolazione più stretta della insulina basale, un controllo metabolico sensibilmente migliore senza aumento del rischio di ipoglicemia e senza ripercussioni negative sul peso corporeo.

Occorre tuttavia notare che sia nello studio Lixi-Lan-L⁽⁴⁸⁾ a novel, titratable, fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar che negli studi DUAL II⁽⁴⁶⁾ double-blind trial, patients with type 2 diabetes (A1C 7.5-10.0% [58-86 mmol/mol] e DUAL V⁽⁴⁷⁾ il “comparator” era una intensificazione della titolazione della formulazione di insulina basale: nella pratica clinica spesso la intensificazione della terapia con insulina basale (quando viene opportunamente praticata) consiste nell’aggiunta in terapia di una o più somministrazioni di insulina rapida prandiale. Occorrerebbe quindi documentare se la intensificazione della terapia insulinica basale operata attraverso la sostituzione di essa con una combinazione fissa insulina basale+GLP-1 RA possa risultare vantaggiosa rispetto alla intensificazione praticata attraverso il

ricorso a schemi terapeutici basal-plus o basal-bolus. L’unico studio disponibile in cui questo sia stato testato è lo studio DUAL VII con IDegLira. In questo studio pazienti non adeguatamente controllati con metformina + insulina glargina sono stati randomizzati a sostituire glargina con IDegLira o oppure ad aggiungere una o più somministrazioni prandiali di insulina aspart alla terapia con glargina, secondo uno schema basal-plus o basal-bolus.⁽⁴⁹⁾ Entrambe le strategie di trattamento si rivelavano sicuramente efficaci nel raggiungere un controllo glicemico ottimale, con i valori di HbA1c che passavano in entrambi i gruppi di trattamento da 8.2% al baseline a 6.7% al termine delle 26 settimane di trattamento, dimostrando la non-inferiorità del trattamento con IDegLira rispetto alla terapia insulincabasal-bolus ($p < 0.0001$) in termini di miglioramento del controllo glicemico.⁽⁴⁹⁾ Inoltre, a parte l’indubbio vantaggio di raggiungere lo stesso livello di controllo metabolico con un minor numero di somministrazioni iniettive e con una minore necessità di automonitoraggio glicemico intensivo, l’impiego di IDegLira risultava particolarmente vantaggioso anche in termini di numero di ipoglicemie (uno o più episodi severi nel 19.8% vs. 52.6% dei pazienti, corrispondente ad una riduzione del rischio del 61% nei pazienti in IDegLira; $p < 0.0001$) ed in termini di peso corporeo. I soggetti nei quali glargina veniva sostituita con IDegLira mostravano infatti una riduzione del peso di -0.9 kg al termine delle 26 settimane di trattamento, mentre i soggetti in terapia insulinica multi-iniettiva guadagnavano alla fine del trattamento 2.6 kg ($p < 0.0001$). Lo studio DUAL VII dimostrava quindi, nella tipologia dei pazienti studiata, la netta superiorità clinica dell’associazione pre-costituita liraglutide/degludec rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva.⁽⁴⁹⁾

In realtà, la superiorità dell’approccio con IDegLira rispetto ad altre strategie di intensificazione del controllo glicemico in soggetti con DM2 trattati con insulina basale trova conferma anche in una unapooledanalysis dei dati di 5 trial clinici in cui diverse strategie di intensificazione erano state adottate.⁽⁵¹⁾ In questa pooledanalysis i dati ottenuti in 129 pazienti trattati con IDegLira sono stati confrontati con i dati ottenuti in 225 pazienti in cui era stata aggiunta liraglutide ad una insulina basale, in 56 pazienti nei quali la strategia di intensificazione era stata quella di aggiungere insulina aspart ad insulina glargina ed in 329 pazienti nei quali la intensificazione era costituita da una più puntuale di insulina glargina è mirata al raggiungimento di un target glicemico più ambizioso. Dai risultati di questa analisi, basata sul confronto indiretto, ma operato con rigorose metodologie statistiche, dei dati di diversi studi si evince come

IDegLira sia più efficace rispetto alle altre strategie di intensificazione e come comporti, rispetto ad esse, un minor rischio di eventi ipoglicemici e di incremento ponderale.⁽⁵¹⁾

VANTAGGI DELL'USO DELLA COMBINAZIONE PRE-COSTITUITA VS ASSOCIAZIONE LIBERA

Dalle considerazioni fatte, dai dati disponibili, dall'analisi cumulativa di essi la introduzione di un GLP-1 RA in terapia appare come la opzione migliore da scegliere quando ci si trovi nella necessità di intensificare la terapia insulinica basale. È comunque evidente come questa strategia di intensificazione possa essere praticata sia sostituendo la insulina basale con una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale, si aggiungendo alla somministrazione di insulina basale la somministrazione (separata) di un GLP-1 RA. Il primo ovvio vantaggio della combinazione fissa è il “risparmio” di una addizionale somministrazione iniettiva, vantaggio che potrebbe tuttavia essere mitigato dall'utilizzo di un GLP-1 RA la cui cinetica consenta una somministrazione settimanale. In questa ottica, il modesto svantaggio di una iniezione in più alla settimana potrebbe essere “controbilanciato” dalla possibilità di usare il GLP-1 RA a “dosi piene”, essendo in questo caso la sua dose non condizionata dalla contemporanea titolazione della terapia insulinica. Occorrerebbe quindi verificare se la strategia di intensificazione della terapia insulinica basale attraverso il passaggio ad una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale sia efficace e sicura almeno quanto l'aggiunta di un GLP-1 RA a somministrazione settimanale. Non esistono, al momento, studi di confronto diretto tra la combinazione pre-costituita e l'associazione libera di insulina con GLP-1 RA. È possibile, tuttavia, considerare i dati ottenuti in studi effettuati su popolazioni con caratteristiche omogenee, entrambe composte da pazienti con DM2 non ben controllati con terapia insulinica basale, nelle quali siano state usate le due diverse strategie. Studi molto simili sotto questi aspetti sono il già citato studio DUAL V (IDegLira vs Insulina Glargina, entrambe titolate a target)⁽⁴⁷⁾ e lo studio AWARD 9 (Dulaglutide vs Placebo, entrambi in add on ad insulina glargina titolata a target).²⁴ In entrambi gli studi, di durata comparabile, la HbA1c era identica al basale (8,4%) e si riduceva di -1.81% nello studio DUAL V e di -1.41% nello studio AWARD). Il rischio di ipoglicemia risultava leggermente inferiore nei soggetti trattati con IDegLira nello studio e, nel braccio attivo dei due studi, la percentuale di pazienti che raggiungeva l'obiettivo composito di HbA1c <7%, senza ipoglicemia e senza incremento ponderale era sovrapponibili (54.3% e 52.0% nello studio DUAL V e nello studio AWARD 9

rispettivamente, risultato che può essere considerato eccellente in entrambi i casi). L'utilizzo di una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale come strategia di intensificazione della insulinizzazione basale è, almeno nel caso di IDegLira, non inferiore alla somministrazione iniettiva di un GLP-1 RA in aggiunta alla insulina basale assicurando, comunque, un vantaggio di semplificazione della terapia.

L'utilizzo di GLP-1 RA+ insulina in combinazione fissa, quindi, grazie alla complementarità del meccanismo d'azione dei GLP-1 RA e dell'insulina (Figura 1). Azioni dei GLP-1 RA e dell'insulina basale sui meccanismi fisiopatologici del DM2, al minore impatto sul peso e sugli eventi ipoglicemici, all'efficacia ed alla possibilità di semplificare gli schemi terapeutici consentirebbe di ottimizzare il compenso glicemico in una vasta gamma di pazienti affetti da DM2. Tuttavia, come ricordato, al momento, la rimborsabilità di queste preparazioni in Italia è limitata ai pazienti non ben controllati dalla terapia con insulina basale in associazione o meno con altri ipoglicemizzanti orali (tranne i farmaci SGLT2i). Tuttavia, anche con le attuali restrizioni prescrittive, la terapia con associazione precostituita GLP-1 RA/Insulina basale consentirebbe di:

- Sospendere farmaci con impatto negativo sul sistema cardiovascolare (sulfoniluree) mantenendo un buon controllo glicemico e metabolico e riducendo il rischio ipoglicemico;
- Intensificare la terapia insulinica basale in soggetti in sovrappeso o affetti da obesità, limitando l'utilizzo di insulina prandiale che, al contrario, impatterebbe negativamente sul peso, sugli eventi ipoglicemici e sulla qualità della vita;
- Sostituire, in caso di scarsa efficacia, farmaci inibitori della DPP4 in associazione a terapia insulinica per ottenere un maggiore impatto sul compenso glicemico, sul peso corporeo con la stessa sicurezza in pazienti affetti da malattia renale cronica;
- Semplificare la terapia in soggetti con poca aderenza alla terapia, ottimizzando il numero di iniezioni.

Le combinazioni fisse GLP-1 RA+insulina basale dovrebbero quindi essere opportunamente considerate nell'algoritmo terapeutico del DM2, come suggerito del resto anche dall'ultimo documento di consenso ADA/EASD. Nell'ambito del loro utilizzo una scelta andrà poi effettuata tra le diverse formulazioni. Non esistono al momento studi di confronti diretto tra IDegLira ed IGlarLixi. Per entrambi gli studi registrativi (in realtà molto più numerosi per IDegLira) suggeriscono buona efficacia e sicurezza. Nel caso di IDegLira esiste anche, come ricordato, un confronto diretto vs terapia insulinica multi-iniettiva che ne documenta i vantaggi anche

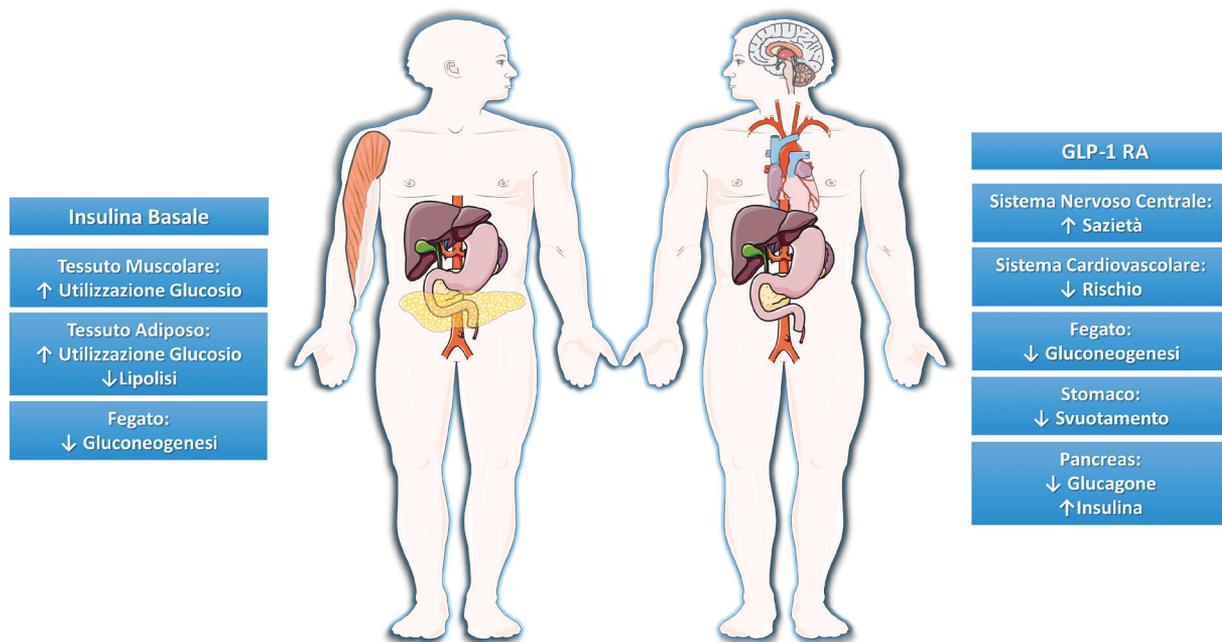


Figura 1 |

nei confronti di questa strategia di intensificazione. Infine, occorre considerare che, per le cinetiche dei suoi componenti, IDegLira assicura una ampia flessibilità dell'orario di somministrazione, assicurando la stabilità dei profili insulinemici dimostrata da insulina degludec e la possibilità di una buona "copertura" del periodo post-prandiale successivo a tutti i pasti della giornata. IGlarLixi deve essere somministrato prima del pasto principale della giornata, assicura una eccellente copertura della curva glicemica successiva ad esso, ma è teoricamente meno efficace relativamente sia agli altri pasti della giornata che relativamente alla glicemia a digiuno.

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Comunicazione s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

Bibliografia

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61:2461-2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5, 2018.
- Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE™ study. *Diabetes, Obes Metab.* 11:623-631. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x, 2009.
- Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 37(4):495-501. 2006 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715577>. Accessed April 18, 2019.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 26:3080-3086. doi:10.2337/DIACARE.26.11.3080, 2003.
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:408-416. doi:10.1007/s00125-007-0911-x, 2008.
- Curtis B, Lage MJ. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *J Med Econ* 17:21-31. doi:10.3111/13696998.2013.862538, 2014.
- Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-Year follow-up study. *Prim Care Diabetes* 4:85-89. doi:10.1016/j.pcd.2010.03.001, 2010.
- Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician.* 56:e418-24. 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156883>. Accessed April 18, 2019.
- Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 53:2397-2403. 2004 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331551>. Accessed April 18, 2019.

10. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741-744. 1993 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405741>. Accessed April 18, 2019.
11. White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 49:S30-S40. doi:10.1331/JA-PhA.2009.09079.
12. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344(jan10 2):d7771-d7771. doi:10.1136/bmj.d7771, 2012.
13. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224-1230. doi:10.2337/dc08-2124, 2009.
14. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* (London, England) 374:39-47. doi:10.1016/S0140-6736(09)60659-0, 2009.
15. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) 384:1349-1357. doi:10.1016/S0140-6736(14)60976-4, 2014.
16. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 11:2027-2035. doi:10.1517/14656566.2010.494831, 2010.
17. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt 1):E981-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374685>. Accessed January 6, 2019.
18. Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, Zdravkovic M. The once-daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 28:213-226. doi:10.1007/s12325-010-0110-x, 2011.
19. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. 1994;43:104-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8289665>. Accessed April 18, 2019.
20. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide 1 on Counterregulatory Hormone Responses, Cognitive Functions, and Insulin Secretion during Hyperinsulinemic, Stepped Hypoglycemic Clamp Experiments in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1239-1246. doi:10.1210/jcem.87.3.8355, 2002.
21. Kielgast U, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 on alpha- and beta-cell function in C-peptide-negative type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2492-2496. doi:10.1210/jc.2009-2440, 2010.
22. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four Weeks of Treatment With Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual -Cell Function. *Diabetes Care* 34:1463-1468. doi:10.2337/dc11-0096, 2011.
23. Murphy CE. Review of the Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 46:812-821. doi:10.1345/aph.1Q722, 2012.
24. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes, Obes Metab* 19:1024-1031. doi:10.1111/dom.12937, 2017.
25. Holst JJ, Vilsbøll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: Therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes, Obes Metab* 15:3-14. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01628.x, 2013.
26. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 9:799-812. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00686.x, 2007.
27. Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 27:1431-1438. doi:10.1185/03007995.2011.585396, 2011.
28. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) 384(9961):2228-2234. doi:10.1016/S0140-6736(14)61335-0, 2014.
29. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 37:2763-2773. doi:10.2337/dc14-0876, 2014.
30. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab* 41:6S16-6S20. doi:10.1016/S1262-3636(16)30004-0, 2015.
31. Lind M, Jendle J, Torffvit O, Lager I. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim Care Diabetes* 6:41-46. doi:10.1016/j.pcd.2011.09.002, 2012.
32. Yoon NM, Cavaghan MK, Brunelle RL. Exenatide Added to Insulin Therapy : A Retrospective Review of Clinical Practice Over Two Years in an Academic Endocrinology Outpatient Setting. *Clin Ther* 31:1511-1523. doi:10.1016/j.clinthera.2009.07.021, 2009.
33. Thong KY, Jose B, Blann AD, et al. Response at 3 months to insulin dose decisions made at exenatide initiation in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide audit. *Diabetes Res Clin Pract* 93:e87-91. doi:10.1016/j.diabres.2011.05.015, 2011.
34. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-328. doi:10.1056/NEJMoa1203858, 2012.
35. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692, 2017.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes HHS Public Access. *N Engl J Med Toronto (BZ); Int Diabetes Cent Park Nicollet Minneapolis RMB* 375:311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827, 2016.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141, 2016.

38. Kerlan V, Thuillier P, Alavi Z. Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8:483-93. doi:10.2147/DMSO.S54953, 2015.
39. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol.* 2013;38:103-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435446>. Accessed April 18, 2019.
40. Okere AN, Montesdeoca J, Glasper A, Diaby V. An Evaluation of the Clinical Therapeutic Effect of Lixisenatide in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Literature Review. *Curr Diabetes Rev* 14:363-375. doi:10.2174/1573399813666170724113240, 2018.
41. Gough SCL, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):885-893. doi:10.1016/S2213-8587(14)70174-3, 2014.
42. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 34:189-196. doi:10.1111/dme.13256, 2017.
43. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 19:858-865. doi:10.1111/dom.12892, 2017.
44. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 39:2026-2035. doi:10.2337/dc16-0917, 2016.
45. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 8:101-114. doi:10.1007/s13300-016-0218-3, 2017.
46. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37:2926-2933. doi:10.2337/dc14-0785, 2014.
47. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907. doi:10.1001/jama.2016.1252, 2016.
48. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 39:1972-1980. doi:10.2337/dc16-1495, 2016.
49. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016. doi:10.2337/dc17-1114, 2018.
50. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 17:965-973. doi:10.1111/dom.12498, 2015.
51. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. *Diabetes Ther* 6:573-591. doi:10.1007/s13300-015-0142-y, 2015.

POINT OF VIEW / PUNTO DI VISTA

La precisione clinica

Clinical precision

A. De Micheli¹

¹ ACISMOM, Genova

Corresponding author: a.de.micheli@alice.it



Citation A. De Micheli (2019) La precisione clinica JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 De Micheli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

L'approccio "rivoluzionario" alla terapia ipoglicemizzante proposto da Maria Chantal Ponziani⁽¹⁾ si inserisce nell'ampio contesto della terapia personalizzata o sartoriale del diabete,^(2,3) della dialettica in corso sull'inadeguatezza delle linee guida⁽⁴⁾ e delle fonti su cui si basano⁽⁵⁾ nell'affrontare le sempre più diffuse⁽⁶⁾ pluripatologie nel singolo individuo, della plurifarmacologia e della necessità di essenzializzare i trattamenti^(7,8). In particolare l'accento posto sulle patologie associate è nodale, vista la loro frequenza ed il trend in crescita in relazione soprattutto all'aumento della prevalenza del diabete⁽⁹⁾.

Sulle indicazioni ed i benefici dei farmaci per la cura del diabete le prove si sono moltiplicate nel tempo, ma esistono ancora ampi margini di dubbio sia sugli obiettivi terapeutici che sulla scelta dei farmaci^(10,11,12).

Esiste concordanza pressoché assoluta sulla prescrizione di adeguate norme igienico dietetiche, sulla prescrizione della metformina come primo farmaco, sulla aggiunta di un secondo farmaco in caso di compenso inadeguato con metformina⁽¹³⁾. Negli ultimi anni si sono aggiunte solide prove sull'utilizzo di gliflozine e GLP1 RA agonisti per la prevenzione secondaria delle complicanze cardiovascolari nei diabetici^(14,15,16,17) e delle gliflozine nella insufficienza cardiaca e nella progressione della malattia renale⁽¹⁸⁾.

Invece la scelta del secondo o eventualmente terzo farmaco rimane ancora largamente guidata da considerazioni cliniche basate su studi con livelli di evidenza diversi, non sempre elevati⁽¹⁹⁾.

L'accurata revisione di Chantal Ponziani risponde ad una esigenza clinica quotidiana che tutti abbiamo: la scelta del farmaco più adatto nel singolo paziente, oltre che in relazione al suo fenotipo diabetico, in relazione al suo fenotipo patologico globale, costituito dalle comorbilità che un clinico esperto ed accurato deve necessariamente individuare e valutare. Un approccio simile era già stato parzialmente proposto dall'algoritmo terapeutico AMD⁽²⁰⁾.

Il limite degli studi disponibili è sottolineato dall'autrice che scrive: «La presente rassegna non vuole essere esaustiva e alcune osservazioni potranno essere emendate alla luce di nuovi studi. Lo scopo del lavoro è quello di aprire un dibattito e fornire uno spunto di riflessione su una possibile nuova modalità di approccio alla cura del diabete e sulla creazione di un diverso algoritmo terapeutico».

L'invito al dibattito è certamente da accogliere e si realizzerà certamente. Può essere utile ricordare alcune regole del gioco.

Il livello di attenzione sulla qualità degli studi^(21,22,23) e sulla coerenza delle loro conclusioni^(24,25) deve essere tenuto molto alto, perché nella maggioranza dei casi si tratta di studi svolti dalle aziende farmaceutiche a fini registrativi o con l'obiettivo di esplorare possibili nicchie di mercato^(26,27).

Altrettanta attenzione deve essere posta agli studi osservazionali post immissione in commercio sugli effetti indesiderati dei farmaci, che hanno spesso necessità di anni per essere evidenziati ed hanno portato a limitazioni nell'uso di farmaci utilizzati a lungo e su grandi numeri di pazienti⁽²⁸⁾. In questa prospettiva le nuove tecnologie dei big data potranno fornire dati migliori e forse in tempi più brevi⁽²⁹⁾. Ci avviamo quindi ad una prospettiva sempre più documentata nella "precisione clinica" della terapia anti-diabetica, nell'attesa, verisimilmente breve, di una vera "precision medicine" anche nella cura del diabete⁽³⁰⁾.

Bibliografia

1. Ponziani MC. Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete. *JAMD –The journal of AMD* 22:19-27, 2019.
2. Kruger DF, Boucher JL, Banerji MA. Utilizing current diagnostic criteria and treatment algorithms for managing type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 123:54-62, 2011.
3. Bertsimas D, Kallus N, Weinstein AM, Zhuo YD. Personalized Diabetes Management Using Electronic Medical Records. *Diabetes Care* 40:210-217, 2017.
4. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 42:62-9, 2013.
5. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med* 30:300-8, 2013.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380: 37-43, 2012.
7. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 60: 1957-68, 2012.
8. Markovitz AA, Hofer TP, Froehlich W, Lohman SE, Caverly TJ, Sussman JB, Kerr EA. An Examination of Deintensification Recommendations in Clinical Practice Guidelines: Stepping Up or Scaling Back? *JAMA Intern Med* 178:414-416, 2018.
9. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 62:3-16, 2019.
10. Draznin B, Nathan DM, Korytkowski MT, McDonnell ME, Golden SH, Schutta MH, Cefalu WT. Guidelines Versus Guidelines. *Ann Intern Med* 169:896-897, 2018.
11. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Pahan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 154:602-13, 2011.
12. Abbasi J. For Patients With Type 2 Diabetes, What's the Best Target Hemoglobin A1C? *JAMA* 319:2367-2369, 2018.
13. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166:279-290, 2017.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-22, 2016.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1834-1844, 2016.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A2, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393:31-39, 2019.
19. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 14:373-8, 2012.
20. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2017/
21. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
22. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. J Clin Epidemiol* 64:380-2, 2011.
23. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzendorf-Ikbalteza I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerf B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y,

AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nuñez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101-110, 2017.

24. Holleman F, Uijldert M, Donswijk LF, Gale EA. Productivity of authors in the field of diabetes: bibliographic analysis of trial publications. *BMJ* 351: h2638, 2015.

25. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 290:921-8, 2003.

26. Smith R, Gøtzsche PC, Groves T. Should journals stop publishing research funded by the drug industry? *BMJ* 348:g171, 2014.

27. Wedzicha JA, Steinbrook R, Kassirer JP. Should medical journals publish sponsored content? *BMJ* 348:g352, 2014.

28. Shimoda M, Kaku K. Controversy about the relationship between sulfonylurea use and cardiovascular events and mortality. *J Diabetes Investig* 7:674-6, 2016.

29. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce. EMA/105321/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf, 2019.

30. Fitipaldi H, McCarthy MI, Florez JC, Franks PW. A Global Overview of Precision Medicine in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 67: 1911-1922, 2018.

POINT OF VIEW / PUNTO DI VISTA

L'evoluzione continua della diabetologia tra aggiornamenti scientifici e cambiamenti sociali

The continuous evolution of diabetology between scientific updates and social changes

C.B. Giorda¹

¹SC Diabetologia ASL Torino 5, Rete endocrino-diabetologica della Regione Piemonte.

Corresponding author: giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it

Non è facile stare dietro alle novità scientifiche e alle innovazioni che compaiono mensilmente in medicina, spesso rivoluzionando concetti consolidati da tempo. In diabetologia, poi, questo è particolarmente evidente, in quanto i cospicui investimenti da parte dell'industria negli ultimi 10 anni hanno portato a nuove conoscenze, soprattutto nell'uso di farmaci, ma anche nel campo della diagnostica, delle tecnologie e dei devices per la somministrazione dei farmaci.

Linee guida sul diabete tipo 2, il cambiamento epocale

Se parliamo dell'anno 2018, in ordine di priorità, la notizia che meglio descrive il cambiamento epocale venuto in questo anno è la collocazione dei farmaci innovativi al primo posto, dopo il fallimento in termini di efficacia della metformina, in tutte le linee guida, nazionali, europee e internazionali.

Se riflettiamo su cosa sapevamo nel 2008, quando sono comparsi in Italia gli inibitori del DPP-4, e lo confrontiamo con le posizioni attuali, possiamo affermare che di conoscenze se ne sono aggiunte veramente tante e le modalità con cui guardiamo i farmaci innovativi al giorno d'oggi hanno un taglio ben diverso. Potremmo sintetizzare il cambiamento dicendo che le "azioni" dei GLP1-RA e degli SGLT2 inibitori sono molto aumentate dopo le evidenze degli CVOT in termini di prevenzione cardiovascolare e renale. Non vi sono più scusanti: queste due famiglie di farmaci vengono ad avere un ruolo rilevante nelle prescrizioni di tutti i giorni, anzi a volte a non utilizzarle si sfiora la non eticità. Gli inibitori del DPP-4 rimangono in prima linea per la prevenzione delle complicanze microvascolari, si confermano molto maneggevoli, soprattutto negli anziani fragili, ma risultano neutri sul rischio cardiovascolare.

Ancora sulle sulfoniluree

E le sulfoniluree? Prendiamo atto che diventano di terza battuta, attenzione però a non demonizzarle troppo. In loro soccorso sono giunti i



Citation C.B. Giorda (2019) L'evoluzione continua della diabetologia tra aggiornamenti scientifici e cambiamenti sociali JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

risultati dello studio Carolina, recentemente presentati, dove il linagliptin in un confronto di 5 anni con la glimepiride non ha dimostrato vantaggi in termini di prevenzione cardiovascolare. Per ora abbiamo solo un press-release, ne sapremo molto di più alla pubblicazione dell'articolo. Rimane il fatto che le sulfoniluree tra tutti i farmaci antidiabete hanno il massimo rischio di ipoglicemia e una scarsa "durability". Ma per ora non possiamo affermare che abbiano un impatto negativo sul rischio cardiovascolare, come negli ultimi tempi siamo stati portati ad affermare sulla base di soli studi osservazionali.

Costi, risparmi e sostenibilità

Il tema dei nuovi farmaci, soprattutto gli innovativi, non può esimersi dal problema della sostenibilità. Vi sono molte analisi di farmaco-economia che supportano il concetto che l'impatto favorevole che queste molecole hanno sui ricoveri ospedalieri e sulla riduzione della morbilità è tale da controbilanciare il maggior costo. In termini stretti di controllo della spesa e anche d'interferenza nell'attività degli ambulatori bisogna però aggiungere che nonostante siano costanti gli allarmi sulla sostenibilità economica delle innovazioni in campo farmaceutico, all'interno del "Monitoraggio AIFA della spesa farmaceutica nazionale e regionale gennaio-novembre 2017" pubblicato sul sito AIFA il 30 marzo 2018 – si rileva un dato sorprendente: i fondi del Ministero della Salute per i farmaci innovativi non oncologici e oncologici sono stati poco impiegati dai prescrittori, per una cifra totale non utilizzata pari a circa 350 milioni di euro. Indubbiamente è un fatto che colpisce molto in quanto noi specialisti siamo portati a pensare che il maggior limite alla prescrizione dei farmaci innovativi sia il controllo troppo stretto della spesa. In realtà questo dato dimostra che ciò non è del tutto vero. Considerando la diabetologia, quindi restando nell'ambito dei farmaci innovativi non oncologici, vi è stato un avanzo di 270 milioni di euro. Piani terapeutici, eccessive riprenotazioni del soggetto trattato in servizi con poco personale possono avere un ruolo nello scarso utilizzo, anche se non lo spiegano del tutto (inerzia, problema culturale?).

Monitoraggio della glicemia

L'automonitoraggio glicemico è oggetto di gradualità, ma evidenti cambiamenti. La spesa per le strisce reattive del monitoraggio capillare, anche

grazie all'utilizzo dei nuovi farmaci che non danno ipoglicemie, sta scendendo in tutte le regioni italiane. Sempre di più si affermano metodiche non invasive come il Flash Glucose Monitoring (FGM), un fenomeno destinato a crescere. Ma il problema di fondo, irrisolto, vuoi con le strisce vuoi con il Flash, rimane sempre quello di migliorare la capacità del paziente a gestire il dato e di motivarlo a prendere decisioni.

I microinfusori con CGM cambiano il paradigma

Nell'ambito dei cambiamenti nel mondo dei dispositivi va ricordato che, mentre già esistevano sistemi integrati che interrompevano l'erogazione d'insulina in caso di rischio di ipoglicemia, quest'anno per la prima volta abbiamo assistito all'analisi dei primi dati di microinfusori con CGM controllati completamente da un algoritmo. L'algoritmo, basandosi sui valori della glicemia misurata in continuo, controlla direttamente l'erogazione di insulina, bypassando tutte le fasi di controllo della velocità di infusione una volta affidate al paziente. I risultati sono veramente sorprendenti perché si arriva al 75% del tempo in cui il paziente è in un range di glicemia accettabile, soprattutto nel diabete tipo 1. Questa innovazione è davvero epocale perché per la prima volta si ha un sistema che è indipendente dalle capacità gestionali del paziente. A questo punto potrebbe cadere quella controindicazione che si aveva nei microinfusori nel caso di pazienti con scarsa motivazione e/o modesta capacità gestionale. Fino ad ora si è cercato di affidare questi dispositivi a pazienti che fossero correttamente formati, motivati e in grado di mettere in pratica la gestione della dose insulinica sulla base delle glicemie rilevate. Qualora invece l'algoritmo attuale permettesse di fare tutto autonomamente limitando al minimo il ruolo del paziente, proprio i soggetti che hanno scarse capacità gestionali diventerebbero i più indicati a questa tipologia di trattamento. Con un sistema che non ha bisogno dell'intervento del paziente si potrebbe definire un nuovo paradigma: i microinfusori integrati con CGM diventeranno prioritari proprio nei pazienti con scarsa capacità, perché l'automazione permetterà al paziente di beneficiare degli effetti di questa tipologia di approccio senza che gli sia richiesto nulla. Sarebbe un cambiamento veramente storico.

Fegato, diminuisce il danno virale aumenta quello metabolico

Dovessimo fare una graduatoria degli organi che più hanno ricevuto attenzioni in campo diabetologico e metabolico negli ultimi 2 o 3 anni metteremmo il fegato al primo posto. Se grazie ai farmaci antiretrovirali sta diminuendo a vista d'occhio l'impatto del virus HCV come causa di epatite e cirrosi epatica, parallelamente stanno aumentando le evidenze che la NASH, ovvero la fibrosi susseguente alla steatosi epatica, sia diventata la causa più frequente di insufficienza epatica, trapianto e carcinoma del fegato. D'ora in avanti i diabetologi saranno sempre più chiamati a conoscere e a gestire questa nuova complicanza anche perché a breve usciranno farmaci specifici con azione anti-citochine infiammatorie, in grado di rallentare l'evoluzione verso la cirrosi epatica.

Migliorare le conoscenze sullo scompenso cardiaco

Dal 2015 la diabetologia, un po' inaspettatamente, ha scoperto di avere i farmaci più efficaci sullo scompenso cardiaco. L'interesse della comunità metabolica e cardiologica per gli SGLT2 inibitori è altissima. Lo scompenso cardiaco è la prima causa di ricovero nel diabete, ma i diabetologi sanno coglierlo e inquadralo? I cardiologi hanno presente questa categoria di farmaci e, soprattutto, sono in grado di

gestirla nella gestione metabolica del paziente? A queste domande bisognerà dare una risposta positiva puntando molto sulla formazione reciproca. Sempre di più assisteremo a questa partnership tra esperti di metabolismo e insufficienza cardiaca.

Non bastano i farmaci ci vuole anche una buona assistenza

Negli ultimi 2 anni si è andato confermando quanto il modello assistenziale con cui un paziente è seguito incida sulla sopravvivenza, sullo sviluppo di complicanze e sull'ospedalizzazione. L'integrazione tra servizio di diabetologia e territorio riduce la mortalità: ormai le evidenze sono molte. Si riducono i passaggi in DEA e la durata dei ricoveri, di conseguenza si riducono i costi. E per finire possiamo porci la domanda di come concilieremo tutto questo con il grande problema della sanità italiana e non solo italiana: la riduzione del numero dei medici a fronte di una medicina che sta cambiando, con richiesta di interventi sempre più personalizzati e parcellari. Una riflessione va fatta, sarà inevitabile la delega a nuovi operatori e sempre di più acquisirà valore il lavoro in team, modello affermatosi, guarda caso, in ambito diabetologico. Inevitabilmente si ricorrerà di più alla digitalizzazione e alla telemedicina, superando il concetto di visita come incontro solo "fisico". Vi saranno sempre più attività sul territorio, delegate a figure competenti anche se non mediche, e meno ricoveri ospedalieri.

POINT OF VIEW / PUNTO DI VISTA

La memoria metabolica nel mondo reale: nuove prove

Legacy effects in the real world: new evidences

A. Ceriello¹

¹ IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@hotmail.it

Nell'articolo di N. Laiteerapong et al. recentemente pubblicato su Diabetes Care⁽¹⁾ e ripreso in Diabetes Care online edizione italiana (<http://www.diabetescare.it/>) viene confermata l'esistenza di una "Memoria Metabolica" nelle persone con diabete, che impatta sullo sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni.

Il termine "Memoria Metabolica" indica quel fenomeno per cui un controllo ottimale della glicemia dall'inizio della malattia impatta sul rischio di sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni, anche di oltre trenta anni^(2,3).

I due studi chiave che hanno evidenziato l'esistenza di tale fenomeno sono l'EDIC per il diabete di tipo 1⁽⁴⁾ e il follow-up dell'UKPDS per il diabete di tipo 2⁽⁵⁾. Come è noto lo studio DCCT⁽⁶⁾ per il diabete di tipo 1 e lo studio UKPDS⁽⁷⁾ per il diabete di tipo 2, hanno dimostrato l'efficacia di un controllo glicemico aggressivo nel prevenire le complicanze diabetiche. Alla conclusione di tali studi le persone con diabete che erano in un regime terapeutico meno aggressivo, visti i risultati, erano poste in un regime più intensivo e seguiti nel tempo.

In entrambi gli studi di follow-up (l'EDIC è il follow-up del DCCT) si evidenziava che anche a distanza di anni, coloro che sin dall'inizio avevano seguito un regime ipoglicemizzante aggressivo conservavano un vantaggio, in termini di una minore presenza di complicanze.

In questo senso, da una parte lo studio in oggetto conferma evidenze già note e valide sia per il diabete di tipo 1 che di tipo 2, ma aggiunge alcune informazioni assolutamente nuove, che sottolineano in modo molto forte la necessità di un ottimo controllo glicemico dall'inizio della malattia.

I punti chiave dello studio sono aver reclutato solo pazienti con diabete di tipo 2 alla diagnosi e di dimostrare che il controllo glicemico nel primo anno dalla diagnosi condiziona lo sviluppo delle complicanze sia micro che macrovascolari a distanza di dieci anni. Ulteriore merito dello studio è determinare che una HbA1c >6.5% (48 mmol/mol) nel primo anno dalla diagnosi condiziona comunque lo sviluppo di complicanze, indicando quindi la validità di tale cut-off come target glicemico, soprattutto in individui alla diagnosi e privi di complicanze.

Questo studio è la prova clinica di quanto dimostrato in passato da un altro studio nel quale veniva confrontata la possibilità di normalizzare la funzione endoteliale in pazienti con diabete di tipo 1⁽⁸⁾. Venivano confrontati tre gruppi di pazienti:



Citation A. Ceriello (2019) La memoria metabolica nel mondo reale: nuove prove. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 A. Ceriello. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

1. con meno di un mese di diagnosi;
2. con un controllo ottimale della glicemia, HbA1c <6.5% (48 mmol/mol) negli ultimi cinque anni;
3. mal controllati negli ultimi cinque anni, HbA1c >6.5% (48 mmol/mol).

La normalizzazione della glicemia produceva una normalizzazione della funzione endoteliale solo nel gruppo 1 e 2, ma non nel 3, suggerendo che un controllo ottimale della glicemia nei primi anni impedisce lo stabilirsi della “Memoria Metabolica”, ma anche che il fenomeno compare non immediatamente.

Lo studio di Laiteerapong et al.⁽¹⁾ rinforza di sicuro l'esigenza del controllo glicemico da instaurare al più presto e mantenere nel tempo, ridando vigore al concetto che il controllo della glicemia rimane un obiettivo di primario interesse nel diabete⁽⁹⁾. Ovviamente questo non significa che anche gli altri fattori di rischio non debbano essere ben controllati, ma la questione dell'impatto della possibile “Memoria Metabolica” di tali fattori non è ben chiara. Dal follow-up dello Steno Study sembra emergere che un controllo ottimale dei vari fattori di rischio, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione e trombofilia, possa dimostrare lo stesso fenomeno di “Memoria Metabolica” descritto per l'iperglicemia⁽¹⁰⁾. Bisogna però ricordare che dall'UKPDS emergeva che per l'ipertensione tale fenomeno non si rilevava⁽¹¹⁾. La questione rimane aperta, anche se senza dubbio il controllo di tutti i fattori di rischio resta fondamentale.

Infine, va notato che esistono evidenze che suggeriscono come anche la variabilità glicemica possa indurre fenomeni di “Memoria”^(12,13).

In conclusione lo studio di Laiteerapong et al. rinforza la necessità che dal punto di vista clinico venga fatto qualsiasi sforzo per ottimizzare al più presto e mantenere nel tempo il controllo glicemico, perché questo atteggiamento ripaga nel diminuire la comparsa delle complicanze nelle persone con diabete. Il che significa garantire loro una buona qualità di vita, che è l'obiettivo principe di una moderna medicina.

Bibliografia

1. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early

Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 42:416-426, 2019.

2. Testa R, Bonfigli AR, Praticchizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 9:5, 2017.

3. Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 37:9-16, 2014.

4. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 12:156, 2013.

5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-1576, 2008.

6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.

7. [No authors listed] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53, 1998.

8. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Effect of acute hyperglycaemia, long-term glycaemic control and insulin on endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with different characteristics. *Diabet Med* 27:911-917, 2010.

9. Ceriello A, Genovese S, Bosi E. The evolving frontier of diabetes therapy: The renaissance of glycemology. *Diabetes Res Clin Pract* 118:168-71, 2016.

10. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008.

11. Holman RR¹, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-76, 2008.

12. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 54:1219-26, 2011.

13. Costantino S, Paneni F, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, Tanese L, Russo G, Pitocco D, Lanza GA, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. Impact of Glycemic Variability on Chromatin Remodeling, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes and With Target HbA_{1c} Levels. *Diabetes* 66:2472-2482, 2017.

SURVEY

Percezione della figura del podologo in Italia, da parte del medico endocrinologo e di area metabolica

Perception of the podologist profession in Italy, by the doctor endocrinologist and metabolic area

G. Federici¹, G. Canzoneri², A. Hazbiu³, M. Sepe⁴, I. Teobaldi⁵

¹ Podologo - Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma. ² Podologo - Ambulatorio piede diabetico ARNAS, Civico Palermo. ³ Podologo - Poliambulatorio Cimau, Vasto (CH). ⁴ Podologo - Medicina Più, Palma Campania (NA). ⁵ Podologo - Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona - UO Malattie Metaboliche, Endocrinologia, Ambulatorio piede diabetico, Verona.

Corresponding author: g.federici@hctdiabete.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Federici, G. Canzoneri, A. Hazbiu, M. Sepe, I. Teobaldi (2018) Percezione della figura del podologo in Italia, da parte del medico endocrinologo e di area metabolica. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2018

Accepted March, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Federici et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

AIM The objective of this study is the evaluation of the perception and real knowledge that the doctor working in the diabetological field has of the figure of the Podiatrist.

MATERIALS AND METHODS A questionnaire was distributed with 22 questions at two national events (national diabetology congress). The questions were divided into two sections: the first (1-8) for the classification of the sample of doctors and the second (9-22) to explore the relationship between diabetologist and podiatrist. The answers when not codified have been previously classified into coherent, dubious and non-coherent ones to facilitate data analysis. Only the questionnaires filled in by doctors were analyzed. The sample consists of 81 doctors with a median age of 51.6 ± 9.6 years and with a work experience of 20.7 ± 10.8 years, belonging to the metabolic endocrine area (60%) or general medicine (40%) and with a homogeneous distribution on the Italian territory (31% north, 41% center and 28% south), engaged in hospitals for 74.1% of cases and with a prevalence of women (65%).

RESULTS From the questionnaires filled out by doctors it appears that the patients are not sent by the hospital podiatrist either because they are not present (66%) or because their presence is not known (42%). The same reasons why patients are not sent to podiatrists operating in the area: they are not known (40%) or there are none (40%). In most cases, collaboration with podiatrists is reserved for simple injuries (61%), this is probably related to the reduced knowledge of doctors towards the skills of this professional category. From the data it emerges that the function of the podiatrist is underestimated in 75% of the interviewees while only 62% would like a greater use in prevention and 17% in the active participation of the diabetological team.

CONCLUSIONS The figure of the Podiatrist, in the current state of knowledge has proved to be very little known by the medical class, and involved only for small diseases. Furthermore, it would be desirable to update the professional profile so as to be comparable to that of other European countries.

KEY WORDS podiatrist; diabetologist; diabetic foot; diabetic foot team.

Riassunto

OBIETTIVO L'obiettivo di questo studio è la valutazione della percezione e della reale conoscenza che il medico che opera in ambito diabetologico ha della figura del podologo.

MATERIALI E METODI È stato distribuito un questionario con 22 domande in occasione del Congresso nazionale SID (Rimini, 4-7 maggio 2016) e del Congresso nazionale AMD (Palermo, 17-19 novembre 2016). I questionari compilati sono stati raccolti al termine dei due congressi. Le domande erano divise in due sezioni. La prima (domande 1-8) per la classificazione del campione di medici e la seconda (domande 9-22) per sondare i rapporti tra diabetologo e podologo. Le risposte quando non codificate sono state preventivamente classificate in "tendenzialmente corrette", "dubbe" e "tendenzialmente scorrette" con la professionalità del podologo per facilitare l'analisi dei dati in modo più obiettivo (una classificazione a posteriori avrebbe potuto non essere obiettiva). Sono stati analizzati solo i questionari compilati da medici. Il campione è composto da 81 medici di età media di $51.6 \pm 9,6$ anni, prevalentemente femminile (65%) ed una esperienza lavorativa di $20,7 \pm 10,8$ anni, appartenenti all'area endocrino metabolica (60%) o di medicina generale (40%) e con una distribuzione omogenea sul territorio italiano (31% nord, 41% centro e 28% sud), impegnati in strutture ospedaliere per il 74.1%.

RISULTATI Dai questionari compilati da medici risulta che i pazienti non sono inviati al podologo ospedaliero o perché figura non presente (nel 66% dei casi) o perché, addirittura, se ne ignora la presenza (42%). Stesse motivazioni per i pazienti che non sono inviati a podologi operanti sul territorio: non presenti (40%) o non individuati (40%). La collaborazione con i podologi è nella gran parte dei casi riservata a lesioni semplici (61%); dato questo che potrebbe essere collegato alla ridotta conoscenza che i medici hanno delle competenze proprie di questa categoria professionale. Emerge, inoltre, che la funzione del podologo è sottovalutata nel 75% degli intervistati mentre il 62% ne vorrebbe un

impiego maggiore nella prevenzione e il 17% nella partecipazione attiva al team diabetologico.

CONCLUSIONI La figura del podologo, allo stato attuale delle conoscenze, è risultata essere molto poco conosciuta dalla classe medica e coinvolta solo per piccole patologie. Sarebbe auspicabile un aggiornamento del profilo professionale così da essere equiparabile a quello di altri paesi europei.

PAROLE CHIAVE podologo; diabetologo; piede diabetico; team piede diabetico.

Introduzione

Ci sono delle testimonianze risalenti ai Greci e agli Egizi sulla cura di alcune patologie del piede, non ultima quella del ritrovamento di una protesi di alluce appartenente al primo dito del piede di una donna, rinvenuta nel corso di scavi archeologici in Egitto, nei pressi del Cairo, in un sito datato circa 3.000 anni. La protesi è fatta di legno e cuoio ed è assemblata in modo da potersi piegare; sia la forma che i segni di usura suggeriscono che aiutasse davvero la sua proprietaria a camminare.

In passato la cura del piede è stata spesso trascurata dalla classe medica e appannaggio di altre figure professionali⁽¹⁾. Progressivamente, nel mondo, prima negli USA poi in Europa, la figura del podologo si è diffusa con caratteristiche e con percorsi formativi molto variegati. L'inquadramento professionale del podologo in Italia è abbastanza recente: esso è regolamentato dal D. Lgs 666 del 14 Settembre 1994⁽²⁾, con cui se ne traccia il profilo professionale. Si deve però aspettare il 2001 per avere il primo corso di Laurea di 1° livello⁽³⁾. Nel nostro paese sono stati attivati progressivamente vari Corsi di Laurea (CdL); ad oggi ne sono attivi 7 presso le università di Bologna, Genova, Milano, Pisa, Roma La Sapienza (oltre al distacco della Sapienza a Bolzano) e Roma Tor Vergata. Tuttavia bisogna sottolineare la totale disomogeneità dei corsi stessi, sia sotto il profilo didattico che sotto il profilo pratico con i vari orientamenti e con i tempi a loro dedicati⁽⁴⁾. La creazione dei corsi di laurea e il riconoscimento giuridico della professione di "Podologo" ha permesso una diffusione più appropriata della professione; a questo va ad aggiungersi l'impegno del gruppo di studio interassociativo SID-AMD di "Podopatia diabetica" che ha permesso il diffondersi di una cultura molto più attenta al problema piede, al suo trattamento e alla prevenzione delle lesioni, inimmaginabile solo pochi anni or sono. Pur tuttavia stenta a svilupparsi una esatta collocazione e l'adeguato riconoscimento della figura professionale. Per cercare di comprendere questo fenomeno e per ipotizzare azioni

di sviluppo future abbiamo voluto prendere in esame il pensiero della classe medica su significato e ruolo del podologo in ambito diabetologico.

Materiali e metodi

Per sondare la percezione dei medici operanti in ambito diabetologico è stato preparato un questionario di 22 domande (Allegato 1), distribuito in occasione dei congressi nazionali delle due principali società scientifiche diabetologiche italiane, SID (Società Italiana di Diabetologia) e AMD (Associazione Medici Diabetologi), svoltisi nel 2016. I questionari compilati anonimamente sono stati raccolti immediatamente dopo la compilazione. Le prime 8 domande

permettevano di definire le caratteristiche lavorative dell'intervistato e l'ambito lavorativo prevalente. Le domande 9-19 avevano come scopo l'analisi dei rapporti con il podologo mentre le ultime tre indagavano sulla considerazione che il medico ha verso questa figura professionale. Per le risposte alle domande 15-19 era stata predisposta a priori una griglia di valutazione (Tabella 1) che aggregasse le possibili risposte in risposte "tendenzialmente corrette" "dubbie" e "tendenzialmente scorrette" al fine di facilitarne l'interpretazione. La griglia di valutazione non era nota a coloro che hanno risposto e le risposte proposte non erano in ordine di correttezza. Per le domande aperte 10, 12, 14 e 22 sono state predisposte griglie di valutazione a posteriori (Tabelle 2-3).

Tabella 1 | Griglia di valutazione domande 15-19.

Domanda	A chi invieresti un paziente diabetico affetto da	Risposte "tendenzialmente corrette"	Risposte dubbie	Risposte tendenzialmente scorrette
n. 15	Onicocriptosi	podologo	chirurgo, diabetologo	dermatologo, tecnico ortopedico, ortopedico, altro
n. 16	Tinea pedis	dermatologo	podologo, diabetologo	chirurgo, tecnico ortopedico, ortopedico, altro
n. 17	Borsite dell'alluce valgo	podologo	chirurgo, tecnico ortopedico, ortopedico	dermatologo, diabetologo, altro,
n. 18	Ipercheratosi plantare	podologo, diabetologo	chirurgo, ortopedico,	dermatologo, tecnico ortopedico, altro
n. 19	Che necessita di ortesi plantare	tecnico ortopedico	podologo, diabetologo	dermatologo, chirurgo, ortopedico, altro

Nelle possibili risposte era presente anche il termine "estetista" che non è stato considerato nella valutazione delle risposte in quanto ritenuto a priori una risposta non corretta. Alla risposta "altro" si è data una valutazione solo se specificata.

Tabella 2 | Griglia di valutazione domande 10, 12, 14, 22.

Domanda	Valutazione	Sintesi risposte aperte
Domanda 10	Lesioni semplici	Ipercheratosi, prevenzione, educazione, problemi ungueali, medicazioni, follow-up...
	Lesioni complesse	Piede diabetico, ulcere, Non conosciuto direttamente, mancata fiducia, ...
	Risposta non corretta	Valutazione plantari...
	Mancata risposta	
Domanda 12	Lesioni semplici	Ipercheratosi, callosità, prevenzione, educazione, problemi ungueali, onicografosi...
	Opportunità e necessità	Disponibilità, conoscenza diretta, problemi economici, buona considerazione...
	Risposta non corretta	Per neuropatia, per protesizzazione...
	Mancata risposta	
Domanda 14	Problemi generici	Callosità, ipercheratosi, deformità dita, cura del piede, onicocriptosi....
	Problemi non prettamente podologici	Preparazione plantari, protesizzazione, s. piriforme
	Non vanno dal podologo	
Domanda 22	Primo livello	Continuità assistenziale, inserimento team, educazione e prevenzione...
	Secondo livello	Controllo recidive, controllo lesioni preulcerative, collaborazione con strutture diabetologiche ...
	Non pertinenti o assenti	

Tabella 3 | Griglia di valutazione domanda 20.

Valutazione	Sintesi risposte aperte			
Corretta	Deformità dita del piede	Ipercheratosi	Onicocriptosi	Ortesi in silicone
Dubbia	Borsite	Medicazione ulcere	Piede piatto/cavo	Onicomicosi
Non corretta	Ortesi plantari	Tendinite	Tinea pedis	Verruche

In 11 casi non è stato possibile riferire le risposte fornite ad alcuna categoria, queste risposte non sono state inserite nell'analisi dei risultati.

Risultati

Sono stati raccolti 81 questionari compilati da medici (età media di 51.6±9,6 anni, esperienza lavorativa di 20,7±10,8 anni, 65% donne) appartenenti all'area endocrino metabolica (60%) e con una distribuzione omogenea sul territorio italiano (31% nord, 41% centro e 28% sud), nel 74% dei casi impegnati in strutture ospedaliere. Il 63% degli intervistati non invia i pazienti ai podologi dell'ospedale e il 37% non invia pazienti ai podologi del territorio (domande 9 e 11). Le motivazioni per cui i pazienti non sono inviati in ospedale sono nel 66% perché non sono presenti podologi o non se ne conosce la presenza, mentre le motivazioni per cui sono inviati sono per lesioni semplici (42%) o più complesse (32%). Le motivazioni per cui i pazienti non sono inviati a podologi operanti sul territorio sono nel 40% dei casi perché non sono conosciuti o non ci sono, mentre le motivazioni per cui i pazienti sono inviati a podologi del territorio sono nel 61% dei casi per problemi semplici o prevenzione e nel 31% per opportunità o necessità. Le domande 13 e 14 esplorano la fiducia dei medici verso i podologi per problemi personali, solo il 32% hanno risposto di avvalersi del podologo e di questi il 73% per problemi semplici. Con le domande 15-19 si sondano le figure professionali alle quali il medico invierebbe il paziente secondo specifiche patologie del piede; i risultati sono riassunti in tabella 4.

La domanda 20 indaga quali sono i motivi per cui un paziente diabetico viene inviato al podologo (Figura 1).

Per quanto riguarda le risposte alle domande prettamente di interesse podologico, il 50,4% delle risposte può essere considerata coerente con la funzione del podologo, il 28,2% di non univoca interpretazione e il 21,4% non coerente o sbagliata (Figura 2).

Per quanto riguarda la domanda 21 (Figura 3), la funzione del podologo è considerata sottovalutata nel 73% degli intervistati (59 su 81) mentre per la domanda 22 (Figura 4) – che riguarda quello che dovrebbero fare i podologi – tra gli 81 questionari in solo 48 si trovavano risposte valide; il 62% vorrebbe una maggior impiego nella prevenzione, il 17% nella partecipazione attiva del team diabetologico, il 18% li vorrebbero assunti in Ospedale e ben il 42% non ha fornito risposta.

Discussione

La figura professionale del podologo è sicuramente poco valorizzata in ambito diabetologico per il suo recente inquadramento professionale, giuridico e per un limitato impiego a livello istituzionale. Dai risultati dell'indagine conoscitiva condotta dal gruppo di studio di "Podopatia diabetica" delle società scientifiche AMD e SID

Tabella 4 | Risposte alle domande 15-19: figure professionali a cui il medico invia il paziente per lesioni ai piedi.

	Onicocriptosi	Tinea pedis	Borsite alluce	Ipercheratosi plantare	Ortesi plantare
Chirurgo	5	/	7	1	1
Podologo	40	22	29	41	33
Dermatologo	19	40	6	9	1
Diabetologo	15	19	11	15	21
Tecnico ortopedico	/	/	/	1	30
Ortopedico	1	/	27	1	18
Altro	/	2	/	/	/
totale	100%	100%	100%	100%	100%

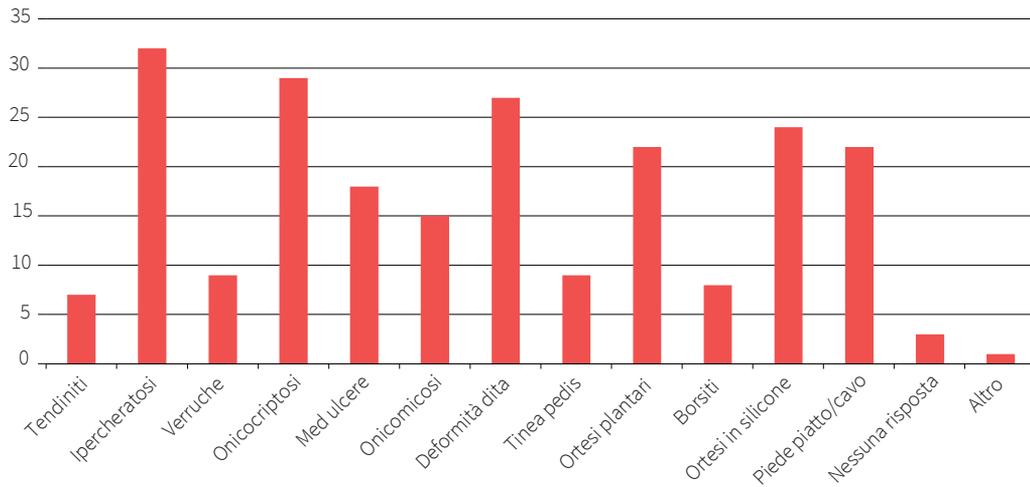


Figura 1 | Risposte alla domanda 20; motivi per cui il paziente viene inviato al podologo (% sul totale delle risposte).

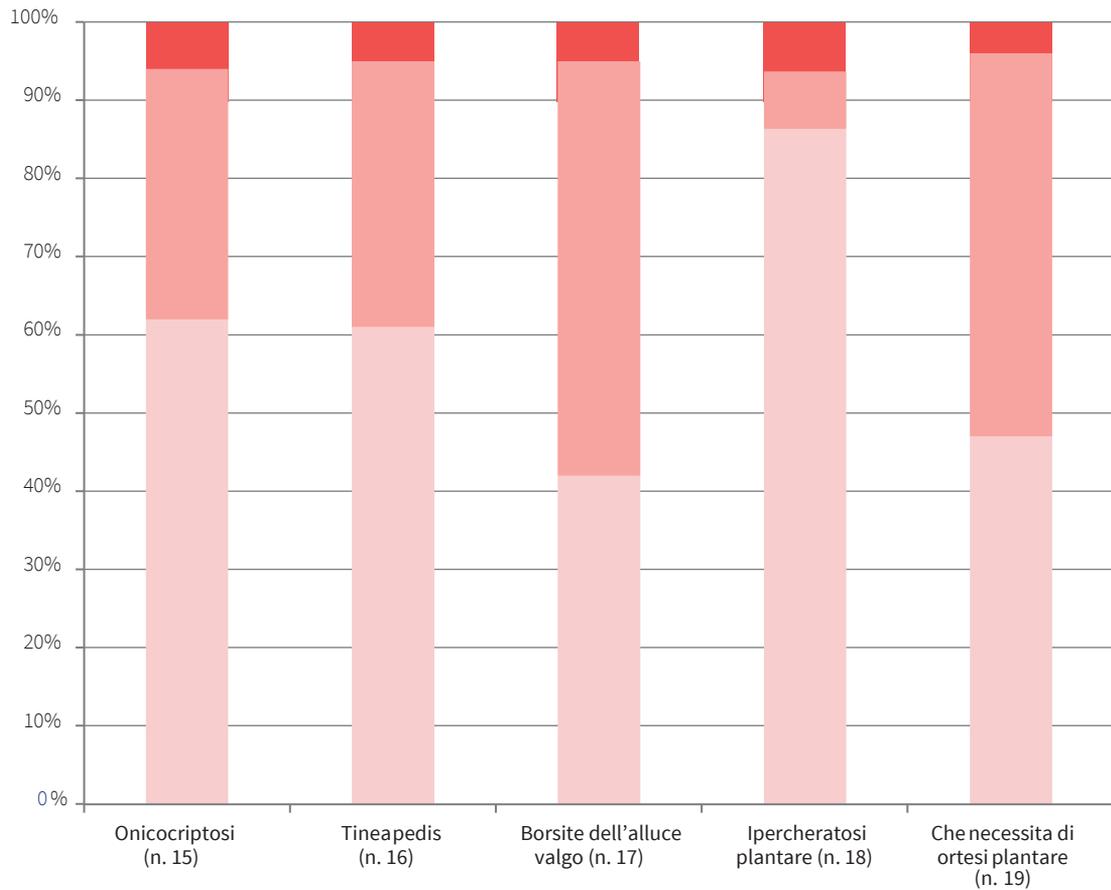


Figura 2 | Percentuale di risposte ritenute ■ non corrette, ■ di non univoca interpretazione, ■ corrette. Risposte alle domande aperte: per ogni domanda, il motivo, dal più semplice al più complesso del perché si inviava il paziente dal Podologo. In alcuni casi sono state inserite anche le risposte “tendenzialmente scorrette” e quelle di ordine non prettamente podologico.

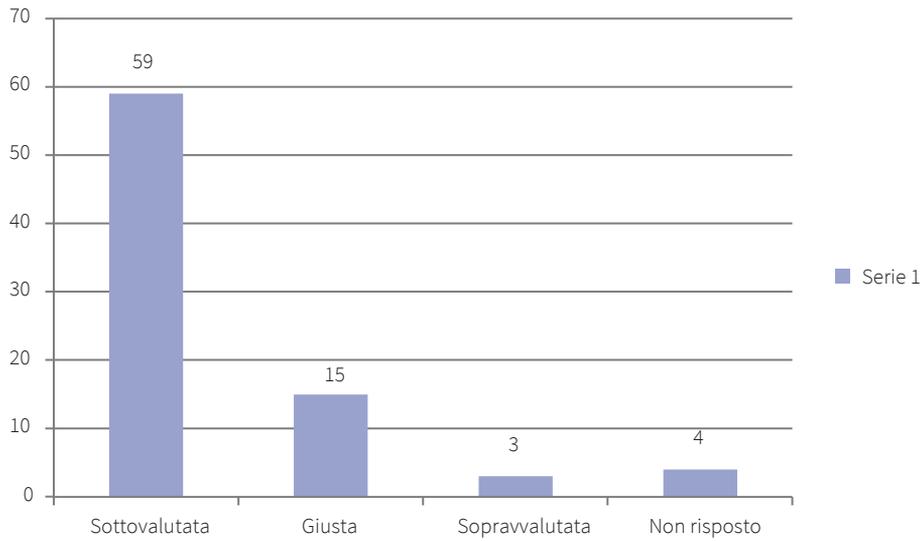


Figura 3 | Domanda 21, numero delle risposte relative alla figura professionale del podologo.

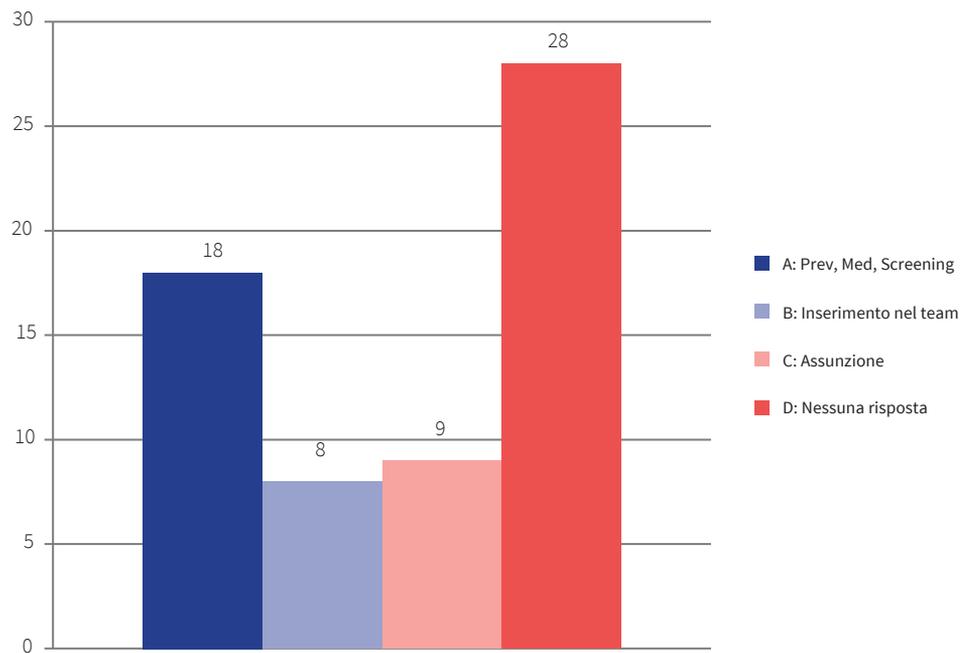


Figura 4 | Domanda 22, numero di risposte su ciò che il podologo dovrebbe fare.

(“Censimento strutture diabetologiche che si occupano di piede diabetico”, in fase di pubblicazione) è emerso come la figura professionale del podologo sia presente nel 32% delle strutture di primo livello, nel 48% in quelle di secondo livello e nel 71% in quelle che per la complessità della casistica possono essere considerata di terzo livello (a confronto la figura professionale

dell’infermiere professionale è presente rispettivamente nell’89, 92 e 100%). Un altro aspetto che emerge da questo censimento è il coinvolgimento diretto del podologo nella gestione delle medicazioni che passa dal 60% nelle strutture di primo livello al 67 e 76% rispettivamente al secondo e terzo livello (a confronto la figura professionale dell’infermiere professionale è coinvolta rispet-

tivamente nell'83, 84 e 89%). I dati sono probabilmente sovradimensionati perché la risposta al questionario è stata volontaria e non era indicata se l'inquadramento del podologo fosse strutturato o su base volontaria. Inoltre, la classificazione proposta (risposte "tendenzialmente corrette", "dubbie", e "tendenzialmente scorrette"), seppur funzionale a categorizzare le risposte, sembra piuttosto arbitraria e, pertanto, potrebbe rappresentare un limite dello studio.

Più frequentemente il podologo è un libero professionista che svolge la sua attività di libera scelta e svincolata da strutture pubbliche. Questa posizione di relativo privilegio è conseguenza del ridotto numero di laureati ogni anno rispetto alle necessità e potrebbe determinare una reazione di diffidenza da parte degli altri operatori istituzionali che temono l'instaurarsi di una condizione di conflitto d'interesse. I dati forniscono una stima parziale del problema perché la partecipazione al questionario è stata volontaria e presentava delle lacune (ad es., non era presente la richiesta di precisare se la figura professionale presente nelle strutture pubbliche o private fosse strutturata o su base volontaria) e, anche, per la presenza di domande con risposte aperte. Per ridurre queste variabili sono state costruite delle griglie d'interpretazione a priori per le domande a risposta fissa e a posteriori per quelle a risposta aperta.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati, pur con i limiti del campione, è emersa una discreta corrispondenza tra le risposte attese in termini di appropriatezza delle prestazioni, coerenza che permette di trarre alcune conclusioni. Il podologo viene interpellato soprattutto per lesioni di lieve entità (ipercheratosi, taglio delle unghie) e solo in seconda battuta per la prevenzione e l'educazione. Questo può essere conseguenza della difficoltà oggettiva di chi vive quotidianamente l'attività ambulatoriale pubblica di dedicare il giusto tempo a queste fondamentali attività. È anche possibile che vi sia un difetto di conoscenza dell'esistenza di strutture podologiche – soprattutto territoriali – che non partecipano direttamente alla costituzione del team dedicato al piede diabetico. Curiosamente solo il 32.1% degli intervistati dichiara di far uso per sé o per i propri familiari dei servizi del podologo e quasi sempre (73%) per problemi generici (ipercheratosi e cura generale del piede, problemi ungueali) nonostante

l'età media e la prevalenza del sesso femminile tra gli intervistati, dimostrando di avere poca conoscenza del significato della funzione podologica. Questo ridotto utilizzo di risorse dipende da molteplici fattori tra cui: scarsa informazione sulle competenze di questa figura professionale, mancanza di tempo, esiguità di podologi inseriti nei team diabetologici e, più in generale, mancata focalizzazione del tema del piede diabetico. In conclusione la figura del podologo è ancora scarsamente considerata in ambito diabetologico e sarà necessario impegnare ulteriori risorse per promuovere il suo inserimento nel team di cura della complicanza più invalidante del diabete mellito, le lesioni dei piedi. Nel gennaio del 2018 è stata promulgata la legge Lorenzin⁽⁵⁾ che disciplina gli Ordini e gli Albi Professionali delle professioni sanitarie: l'auspicio è che questo ulteriore tassello possa contribuire alla reale legittimazione della professione di Podologo, nonché al cambiamento del suo profilo professionale così da avvicinarlo a quello dei colleghi europei e americani.

Bibliografia

1. Akers MD, VanDemark-Teplica JM, Kiss A, Alfieri DM, Jennings MB. Public Perceptions of the Podiatrist and the DPM Degree. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 99 (3), 2009.
2. DECRETO 14 Settembre 1994, n° 666 G.U. della Repubblica Italiana serie generale n° 283 del 3.12.1994.
3. DECRETO 2 aprile 2001, G. U. della Repubblica Italiana n° 128 del 5 giugno 2001.
4. Piano di studi dei vari corsi di laurea in Podologia attivi.
 - a) PISA www.unipi.it/index.php/lauree/regolamento/10608.
 - b) ROMA TOR VERGATA www.med.uniroma2.it/content/mini-sito-corsi-laurea/podologia-abilitante-alla-professione-sanitaria-podologo.
 - c) BOLOGNA <http://corsi.unibo.it/Laurea/Podologia/Pagine/PianiDidattici.aspx?CodCorso=8479&AnnoAccademico=2017&Orientamento=000&Indirizzo=000&Progressivo=2017>.
 - d) MILANO www.cosp.unimi.it/offerta_didattica/D66.htm#c1031.
 - e) GENOVA <https://sanitarie.aulaweb.unige.it/course/view.php?id=28§ion=1>.
 - f) ROMA LA SAPIENZA <https://corsidilaurea.uniroma1.it/it/corso/2016/podologia-abilitante-alla-professione-sanitaria-di-podologo-roma-azienda-ospedaliera/insegnamenti>.
 - g) BOLZANO DISTACCAMENTO DELLA SAPIENZA http://www.claudia-bz.it/downloads/3669_Podologie_Internet_it.pdf.
5. Legge 11 gennaio 2018, n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute".

Allegato 1 | Questionario.

1. Sesso: M F
2. Età: _____
3. Specialista in: _____
4. Regione nella quale esercita: _____ Provincia: _____
5. Anni di servizio: _____
6. Struttura di lavoro: Ospedale (II e III livello) Territorio (I livello)
7. Ci sono 1 o più podologi nella struttura in cui lavora? sì no
8. Ci sono 1 o più podologi nel comune/provincia in cui lavora? sì no
9. Ha mai inviato un paziente a un podologo dell'ospedale? sì no
10. Per quale motivo? _____
11. Ha mai inviato un paziente a un podologo del territorio (privato)? sì no
12. Per quale motivo? _____
13. Ha mai avuto necessità di recarsi per se stesso o per un suo familiare da un podologo? sì no
14. Per quale motivo? _____
15. Invierebbe un paziente diabetico con onicocriptosi a (anche più di una risposta):
 Chirurgo Estetista Podologo Dermatologo Diabetologo
 Tecnico ortopedico Ortopedico Altro _____
16. Invierebbe un paziente diabetico con tinea pedis a (anche più di una risposta):
 Chirurgo Estetista Podologo Dermatologo Diabetologo
 Tecnico ortopedico Ortopedico Altro _____
17. Invierebbe un paziente diabetico con borsite dell'alluce valgo a (anche più di una risposta):
 Chirurgo Estetista Podologo Dermatologo Diabetologo
 Tecnico ortopedico Ortopedico Altro _____
18. Invierebbe un paziente diabetico con ipercheratosi plantari a (anche più di una risposta) :
 Chirurgo Estetista Podologo Dermatologo Diabetologo
 Tecnico ortopedico Ortopedico Altro _____
19. Invierebbe un paziente diabetico che necessita di ortesi plantari a (anche più di una risposta):
 Chirurgo Estetista Podologo Dermatologo Diabetologo
 Tecnico ortopedico Ortopedico Altro _____
20. Per quali motivi invierebbe un paziente diabetico al podologo (anche più di una risposta):
 tendiniti ipercheratosi verruche onicocriptosi
 medicazione ulcere onicomicosi deformità dita tinea pedis
 confezionamento plantari borsiti confezionamento ortesi silicone
 piede piatto/cavo altro _____
21. Pensa che nella gestione multidisciplinare del piede diabetico il podologo sia una figura:
 sopravvalutata sottovalutata ha già il giusto ruolo
22. Cosa vorrebbe che facessero i podologi del suo territorio per la gestione del piede diabetico? (risposta libera) _____

Congresso Interassociativo AMD-SID Veneto e Trentino Alto Adige Padova 24 novembre 2018

OBIETTIVO DIABETE

Abstract

FGM in real life: impatto su controllo metabolico, soddisfazione per il trattamento e paura delle ipoglicemie

AML. Amato, F. Boscarì, V. Vallone, A. Uliana, E. Zonta, F. Cavallin, A. Avogaro, D. Bruttomesso

Divisione di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova, Italia.

INTRODUZIONE La regione Veneto ha recentemente regolamentato l'utilizzo come sostitutivo dell'autocontrollo glicemico capillare del flash glucose monitoring (FGM), una nuova tecnologia per misurare il glucosio interstiziale.

SCOPO DELLO STUDIO Valutare l'uso a medio-lungo termine nella "vita reale" di FGM sul controllo metabolico (HbA1c e frequenza di ipoglicemie), sulla paura dell'ipoglicemia e sulla soddisfazione per il trattamento in soggetti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1).

MATERIALI E METODI 114 soggetti con DMT1 con indicazione all'uso di FGM sono stati arruolati nello studio. Tutti al tempo 0 sono stati educati all'uso corretto del device e dopo 14 giorni sottoposti a visita di controllo per verificare l'adeguato utilizzo del sensore e la comparsa di eventuali avversi. Al tempo 0-3-6 mesi è stata misurata l' HbA1c e la frequenza di ipoglicemia e valutata, tramite questionari specifici, la paura per l'ipoglicemia (Hypoglycaemia Fear Survey-II (HFS-II) e la soddisfazione per il trattamento (Diabetes treatment satisfaction questionnaire, DTSQ).

RISULTATI 39 pazienti [età 43 anni (IQR 33-58) e durata di malattia 21 anni (IQR 10-30)], hanno finora completato 6 mesi di studio.

Con FGM l'HbA1c si è ridotta significativamente nei 23 pazienti con valori di glicata al baseline $\geq 7.5\%$ mentre non si è modificata negli altri. Il numero di valori di glucosio < 70 mg/dl rilevati dal sensore si è ridotta significativamente nel tempo ($p < 0.0001$) e la riduzione correlava con la percentuale di utilizzo del sensore. Nell'arco dei 6 mesi la paura per l'ipoglicemia si è ridotta significativamente mentre non è variata la soddisfazione per il trattamento. Non è stato rilevato alcun evento avverso

CONCLUSIONI In adulti con DMT1 l'uso di FGM nella vita reale ha determinato una riduzione della HbA1c solo nei pazienti

con peggior controllo glicemico iniziale, mentre si è associato ad una riduzione del numero di ipoglicemie e della paura per l'ipoglicemia.

Definizione di un PTDA per il Piede Diabetico con valenza provinciale nella ULSS5 polesana

P. Bordon, G. Lisato, R. Manunta, F. Mollo

UOSD Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento Specialistico, Ospedale di Rovigo.

INTRODUZIONE E SCOPI Il Piede Diabetico rappresenta una tra le più gravi complicanze del diabete mellito. Questa problematica è una fonte di grande sofferenza e di costi per il paziente e pone un notevole onere finanziario per l'assistenza sanitaria e la società in genere. È documentato che il successo degli sforzi volti a prevenire e curare le complicanze del piede dipendono da una squadra ben organizzata, che utilizza un approccio in cui l'ulcera è vista come un segno di malattia che coinvolge più organi e che integra le varie discipline coinvolte.

MATERIALI E METODI Nell'ultimo anno abbiamo costituito un gruppo di lavoro coinvolgendo i colleghi delle varie specialità (chirurgi vascolari, ortopedici, dermatologi, emodinamisti, radiologi, specialisti in malattie infettive, fisiatria e terapia antalgica) allo scopo di ottimizzare le procedure di lavoro e di contatto tra le varie unità operative

RISULTATI Il lavoro svolto sta portando alla definizione di un PTDA aziendale che permetterà di definire meglio i ruoli delle varie unità operative e di velocizzare le procedure di collegamento portando ad un miglioramento della cura del paziente ma anche ad un'ottimizzazione dei tempi e conseguentemente dei costi

CONCLUSIONI Anche se il PTDA non è ancora operativo in tutti i suoi dettagli, nell'ultimo periodo abbiamo già registrato un miglioramento nell'efficacia della cura e della prevenzione delle lesioni

"TI PRESCRIVO UN'APP..." Una esperienza di telemedicina nella Provincia Autonoma di Trento

S. Clementi¹, I. Nicolao¹, EM. Piras², F. Miele²

¹ Team Infermieristico Diabetologico, Centro Diabetologico, Ospedale S. Chiara - Trento; ² Fondazione Bruno Kessler - Trento.

INTRODUZIONE E SCOPI La gravidanza nelle donne in trattamento insulinico intensivo rappresenta un momento di grande impegno poiché mantenere uno stretto controllo glicemico influenza gli outcome materno/fetali. Un contesto oro-geografico variegato comporta per i sanitari la sfida di garantire a tutte le pazienti omogeneità di trattamento.

© JAMD 2018. These are open access conference proceedings by AMD-SID Lombardia, edited by AMD, published by Idelson Gnocchi and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

MATERIALI E METODI Nel 2015 nella Provincia Autonoma di Trento è stato condotto un trial clinico che ha valutato l'utilizzo di TreC Diabete, una piattaforma elettronica finalizzata al supporto nella gestione della malattia. Essa è un sistema composto da un diario elettronico per i pazienti e un 'cruscotto' per i sanitari, accessibile via web, dove visualizzare i dati inseriti e da cui interagire con le pazienti.

La valutazione della sperimentazione è stata condotta attraverso interviste qualitative alle pazienti e con il team diabetologico.

RISULTATI Le pazienti hanno trovato supporto nelle decisioni riguardo stili di vita, terapia e rinforzo del self-care in una fase delicata della vita, sentendosi sotto controllo costante dal personale dedicato per una maggiore sicurezza e tranquillità.

Per i sanitari, l'analisi quotidiana dei profili delle pazienti ha consentito di rendere maggiormente brevi e focalizzate le visite in reparto. La creazione di policy (risposta ai messaggi entro 48/72 ore) ha permesso di collocare l'attività di comunicazione con le pazienti in momenti di minor carico di lavoro e ha dimostrato che la creazione di nuovi canali di comunicazione ha evitato un flusso incontrollato di accessi.

CONCLUSIONI L'infermiere diabetologico formato interagisce a distanza con i pazienti diventando elemento fondamentale di supporto nel self-management fornito in fase di educazione strutturata.

PDTA cardiometabolico e screening della cardiopatia ischemica silente: esperienza del Servizio di Diabetologia e Endocrinologia ULSS 8 Berica Distretto Ovest

S. Costa¹, P. Dovigo², G. Romanello¹, C. Tommasi¹, A. Maroso³, C. Bilardo², S. Lombardi¹

¹ UOSD Diabetologia e Endocrinologia Territoriale ULSS 8 Berica Distretto Ovest; ² UOC Cardiologia Arzignano ULSS 8 Berica; ³ Servizio di Controllo di Gestione ULSS 8 Berica.

INTRODUZIONE E SCOPI Nel paziente diabetico le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità. Le dimensioni del problema richiedono un approccio sia di tipo preventivo, attraverso uno stretto controllo dei fattori di rischio, che una diagnosi precoce.

MATERIALI E METODI Abbiamo individuato i pazienti da sottoporre a screening secondo le indicazioni della consensus del 2010 "Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico" che considera lo score calcolato con UKPDS engine e la presenza di microangiopatia e macroangiopatia in distretti extracoronarici. Ai pazienti selezionati dal diabetologo venivano programmate visita cardiologica ed ecocardiografia presso l'ambulatorio cardiologico dedicato.

RISULTATI Da settembre 2016 a maggio 2018 sono stati valutati 194 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (86.5%), età 63.97±8.43 anni, durata di malattia 15.48±9.77 anni. L'intervento cardiologico è stato rivolto sia alle modifiche delle terapie antiipertensiva, ipolipemizzante e antiaggregante piastrinica (modificate rispettivamente nel 52%, 37% e 10% dei pazienti) che allo studio con esami funzionali di secondo livello (prevalentemente test da sforzo), richiesti per il 75% dei pazienti. 104 pazienti (73,8%) hanno completato gli accertamenti (17,7% non ha eseguito il test programmato, per 8,5% non sono disponibili i dati). Di questi, 7 pazienti (6,7%) avevano ECG da sforzo positivo e hanno eseguito ulteriori esami. Un paziente ha rifiutato di eseguire ecostress, 5 sono stati sottoposti a coronarografia (uno ha rifiutato l'esame): per 3 è stata ottimizzata la terapia medica, uno è stato sottoposto a rivascolarizzazione percutanea e uno è in attesa di quella chirurgica.

CONCLUSIONI Dalla nostra esperienza è emerso che pochi pazienti sono risultati positivi ai test funzionali (dato inferiore rispetto agli studi in letteratura), per cui è auspicabile individuare dei sottogruppi ad alto rischio che possano realmente beneficiare dello screening. È invece indispensabile un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolari, obiettivo che va perseguito e condiviso tra cardiologi e diabetologi.

Un anno di flash: come sviluppare le istantanee in panoramica. Importanza della collaborazione infermiere-paziente-medico nella corretta gestione del Libre

A. Filippi, V. Frison, S. Dotto, V. Cecchin, M. Pegoraro, S. Cappellato, L. Tassarollo, A. Coracina, M. Bettio, C. Concolato, F. Abascià, G. Taffarello, L. Mason, N. Simioni.

Servizi di Diabetologia di Cittadella e Camposampiero, Medicina Generale di Cittadella (PD). Ospedali di Cittadella e Camposampiero.

INTRODUZIONE A partire dal 1/8/2017 nei Servizi di Diabetologia di Cittadella e Camposampiero è stato sviluppato un percorso per l'avvio all'applicazione e la verifica all'adeguato utilizzo del Flash glucose Monitoring Libre (FGM).

OBIETTIVI Verificare l'impatto del dispositivo sul controllo metabolico in termini di variazioni di glicemia media, HbA1c, tempo speso nel target 70-180 mg/dl, <70 mg/dl, >180 mg/dl. Valutazione della verifica o meno dell'ipoglicemia e dell'accuratezza dello strumento nel range dell'ipo e dell'iperiperglicemia.

METODI L'equipe infermieristica applica il sensore e fornisce indicazioni su: numero di scansioni giornaliere, verifica del dato del sensore con stick glicemici, utilizzo delle frecce di direzione per la prevenzione di ipoglicemie/correzione delle iperglicemie, compilazione di una scheda con annotazione dei dati misurati con il lettore versus stick capillare, della terapia insulinica e del diario alimentare nei 14 giorni del sensore di prova. Visita di controllo a 2-3 settimane dall'applicazione con download e analisi dei dati: rilascio del piano di cura ai pazienti idonei, e programmazione del follow-up.

RISULTATI Sono stati applicati 164 FGM, con un tasso di drop-out del 15%, principalmente legati all'inaccuratezza dello strumento o al discomfort provato dai pazienti. È in corso l'analisi statistica sugli items suindicati.

CONCLUSIONI Il FGM è un presidio valido per motivare ed educare il paziente ad un controllo più attento. I pazienti generalmente disattendono la raccomandazione di controllare la glicemia con stick capillare quando sono nel range dell'ipoglicemia e la ipercorreggono con conseguente successiva iperglicemia.

La compilazione di una scheda ad hoc nel periodo di sensore di prova, ha permesso di integrare la mole dei dati real life mostrati dal sensore con quelli degli stick capillari, aumentando la percentuale di decisioni corrette prese in risposta al valore glicemico e la consapevolezza della necessità di verifica del dato nel range dell'ipoglicemia.

Disfunzione atriale sinistra in soggetti affetti da diabete mellito tipo 1 misurata mediante ecocardiografia speckle tracking.

I. Fossà¹, G. Costola², C. Demattè², C. Bergamini², M. Trombetta¹, G. Zoppini¹

¹ Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; ² Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona.

BACKGROUND L'atrio sinistro (AS), ha un ruolo fondamentale nel riempimento e nella funzione ventricolare. L'influenza negativa del diabete mellito tipo 2 sul rimodellamento atriale sinistro e sul valore prognostico che questo assume è ampiamente riconosciuta. Al contrario, l'impatto del diabete mellito tipo 1 su alterazioni a carico dell'AS è stato molto meno indagato. L'ecocardiografia speckle tracking è una tecnica relativamente recente che consente di misurare, tramite analisi strain il grado di deformazione miocardica globale e regionale.

METODI In questo studio, 41 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 che non presentano complicanze correlate alla malattia diabetica né patologie cardiovascolari, e 23 soggetti di controllo, sono stati sottoposti ad ecocardiografia speckle tracking per valutare la funzione cardiaca.

RISULTATI Il valore di *peak atrial longitudinal strain*, che definisce il grado di deformazione longitudinale dell'AS al termine della fase di riempimento atriale, è risultato significativamente ridotto ($47.3\% \pm 9.2\%$ vs. $58.4\% \pm 13.3\%$, $p = 0.001$) nei diabetici tipo 1 rispetto ai controlli. Al contrario il valore di *peak atrial contraction strain*, il quale identifica il grado di deformazione che si manifesta subito prima della fase attiva di contrazione atriale non è risultato significativamente differente tra i due gruppi ($14.6\% \pm 5\%$ vs. $16\% \pm 5.4\%$, $p = 0.367$). Inoltre, nessuna differenza è emersa dal confronto dello strain globale del ventricolo sinistro tra i due gruppi.

CONCLUSIONI I risultati ottenuti con il nostro studio indicano la presenza, in giovani pazienti affetti da diabete tipo 1 senza patologie cardiovascolari, di alterazioni precoci a carico della funzione atriale sinistra. Questi dati sembrano suggerire la presenza di un rimodellamento precoce dell'AS in tale popolazione.

Come cambia l'educazione terapeutica alla gestione del diabete nell'era dei sensori glicemici: l'esperienza di Rovigo.

G. Lisato, P. Bordon, R. Manunta, F. Mollo

UOSD Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione Dipartimento Specialistico Ospedale di Rovigo.

INTRODUZIONE In base alla delibera n 488 del 14/4/2017 della Regione Veneto il sistema di monitoraggio glicemico Flash (FGM) è stato reso prescrivibile per tutte le persone con diabete tipo 1 (T1DM), per le donne con diabete pregravidico e per alcune categorie di pazienti con diabete tipo 2 (T2DM). Inoltre con delibera n222 del 6/3/ 2018 il Centro di Rovigo è risultato centro di riferimento anche per i sistemi CGM limitatamente ai pazienti affetti da diabete tipo 1. Pertanto, era prevedibile un netto aumento dei pazienti che avrebbero avuto accesso a queste due tecnologie innovative per il monitoraggio continuo della glicemia. Il nostro obiettivo è stato quello di cercare di pianificare l'accesso dei pazienti per la prescrizione e l'educazione alla corretta gestione del FGM in primis e per il futuro del CGM attraverso un percorso tracciabile, individuando spazi e personale dedicato.

MATERIALI E METODI Abbiamo quindi condotto una indagine osservazionale reclutando i pazienti dopo un primo incontro introduttivo e un secondo incontro a gruppi mirato all'utilizzo del dispositivo FGM. Il totale di Pazienti reclutati è stato di 62, il percorso di reclutamento ha seguito le linee guida regionali contenute nel DRGv, 547 del 28/4/2017. La raccolta dati è avvenuta nel periodo da sett.2017-giugno 2018 tramite la compilazione di un questionario anonimo, dopo il periodo di prova di 14 gg del sensore glicemico. L'analisi dei dati è stata effettuata

mediante statistica descrittiva e l'utilizzo di software per i calcoli in excell.

RISULTATI Possiamo concludere che nei 14 giorni di utilizzo del sensore il miglioramento del profilo glicemico è dipeso soprattutto dal numero di misurazioni effettuate e dal numero di boli extra di insulina eseguite.

CONCLUSIONI L'esperienza ci ha confermato il ruolo dell'educazione terapeutica nella corretta gestione delle nuove tecnologie fruibili in ambito diabetologico. Si rende necessario sia per il FGM che per il CGM un approccio educativo mirato. Inoltre sarà necessario creare algoritmi da fornire ai pazienti per gestire la terapia insulinica sulla base dei dati provenienti dal FGM.

Relazione tra steatosi epatica non alcolica (NAFLD), danno osseo e markers sierici di turnover osseo in donne affette da diabete mellito tipo 2

A. Mantovani¹, E. Sani¹, R. Rigolon¹, D. Sandri¹, T. Turino¹, E. Bonora¹, G. Targher¹

¹Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona.

BACKGROUND Attualmente non esistono dati relativi ad una possibile associazione della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) con la presenza di osteopenia/osteoporosi e con i livelli circolanti di alcuni markers di turnover osseo in donne italiane affette da diabete mellito tipo 2.

MATERIALI E METODI Sono state reclutate consecutivamente 77 donne in post-menopausa affette da diabete tipo 2, che afferivano regolarmente presso il Servizio di Diabetologia dell'AOUI di Verona nel periodo compreso tra ottobre e dicembre 2017. La diagnosi di NAFLD e delle sue forme più avanzate è stata formulata mediante ecografia ed elastografia epatica (Fibroscan) e dopo esclusione delle cause note di epatopatia cronica. In tutte le pazienti sono stati effettuati dosaggi sierici di vitamina D [25(OH)D] e di alcuni markers indiretti di turnover osseo (sclerostina, periostina, dickkopf-related protein-1 [DKK-1], telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 [CTX], propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 [P1NP] e receptor activator of nuclear factor- κ B ligand [RANKL]) ed è stata inoltre eseguita una densitometria a raggi X con tecnica Dual Energy (DEXA) a livello della colonna lombare e del femore per misurare la BMD.

RISULTATI Delle 77 donne incluse nello studio, 62 avevano la NAFLD. Fra queste, 52 pazienti avevano una NAFLD senza fibrosi epatica, mentre le restanti 10 pazienti avevano una NAFLD con fibrosi clinicamente significativa ('stiffness' epatica ≥ 7 kPa). I livelli circolanti di 25(OH)D (22.2 ± 8.1 vs. 32.9 ± 13.4 vs. 32.2 ± 8.9 ng/ml, $p < 0.05$) erano ridotti nelle pazienti con NAFLD e fibrosi significativa rispetto a quelli osservati nelle pazienti con e senza NAFLD, benché le prime avessero una maggiore supplementazione orale con vitamina D. Inoltre, le pazienti con NAFLD e fibrosi epatica significativa avevano livelli più bassi di DKK-1 (27.4 ± 18.6 vs. 49.0 ± 22.4 vs. 41.4 ± 19.7 pmol/l, $p < 0.05$), RANKL (0.04 ± 0.03 vs. 0.08 ± 0.06 vs. 0.10 ± 0.06 pmol/l, $p < 0.05$), sCTX (0.16 ± 0.09 vs. 0.29 ± 0.17 vs. 0.38 ± 0.28 ng/ml, $p < 0.05$) e livelli più elevati di sclerostina (50.8 ± 13.3 vs. 36.1 ± 11.9 vs. 44.9 ± 17.6 pmol/l, $p < 0.05$); la maggior parte di tali differenze rimanevano significative anche dopo aggiustamento per alcune possibili variabili confondenti,

quali età, resistenza insulinica (stimata mediante HOMA-IR score) e livelli circolanti di 25(OH)D. Al contrario, i livelli di periostina e P1NP non differivano tra i tre gruppi. Analogamente, non vi era alcuna differenza significativa nei valori di BMD (colonna e femore), né nella prevalenza di osteopenia ed osteoporosi tra i tre gruppi.

CONCLUSIONI I risultati di questo studio indicano che donne in post-menopausa affette da diabete mellito tipo 2 con NAFLD e fibrosi epatica clinicamente significativa hanno più bassi livelli circolanti di 25(OH)D ed un precoce e ridotto turnover osseo, documentato dai ridotti livelli di DKK-1, RANKL e sCTX rispetto alle pazienti con NAFLD senza fibrosi e quelle senza NAFLD. Seppur in presenza di valori di BMD ancora nei limiti di norma, la presenza di un ridotto turnover osseo può riflettere l'esistenza di una precoce alterazione qualitativa del tessuto scheletrico.

Condizione metabolica "IGT like" in bambini obesi NGT: ruolo della morfologia del profilo glicemico

F. Olivieri¹, C. Zusi¹, A. Morandi¹, M. Corradi¹, M.L. Boselli², E. Fornari¹, R. Bonadonna³, C. Maffei¹

¹ Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Università Verona, Verona; ² Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università di Verona, Verona; ³ Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università e Azienda Ospedaliera di Parma, Parma.

INTRODUZIONE E SCOPI Il diabete di tipo 2 in bambini e adolescenti obesi rappresenta un problema di sanità pubblica emergente. L'obiettivo dello studio è stato valutare l'utilità della morfologia del profilo glicemico dopo OGTT nell'identificare soggetti normotolleranti al glucosio (NGT) ad alto rischio metabolico, definibili come "IGT-like".

MATERIALI E METODI 706 bambini/adolescenti obesi (M=371) non diabetici sono stati sottoposti ad OGTT-2h. Sono stati calcolati parametri derivati di secrezione insulinica e di sensibilità insulinica (SI). In un sottogruppo di 69 soggetti è stata eseguita OGTT modificata per stimare funzione β -cellulare (β CF) e clearance dell'insulina attraverso modello matematico. La popolazione è stata classificata in base alla morfologia del profilo glicemico dopo OGTT (monofasico e bifasico) e alla glicemia a 2 ore (2hPG) (<100, 100-119, 120-139, 140-200 mg/dL). Test *t* di Student e ANOVA per confronti tra gruppi. Modello lineare generalizzato per studio associazioni tra morfologia profilo glicemico e parametri derivati di β CF e SI.

RISULTATI Oral disposition index (oDI) e Matsuda index sono risultati significativamente inferiori nei soggetti con profilo monofasico rispetto a quelli con profilo bifasico (*P* globale<0.04). SI, β CF e clearance dell'insulina hanno mostrato un trend significativo di riduzione (*P* globale<0.005) con l'aumentare della 2hPG. Nella categoria di soggetti NGT con 2hPG compresa tra 120 e 139 mg/dL, quelli con profilo bifasico hanno mostrato oDI e Matsuda index significativamente più elevati dei soggetti IGT (*P* globale<0.015), mentre i soggetti con profilo monofasico non hanno mostrato differenze con gli IGT e possono quindi essere definiti "IGT-like".

CONCLUSIONI L'impiego clinico dell'analisi del profilo glicemico dopo OGTT è utile nei bambini e adolescenti obesi NGT per individuare i giovani "IGT-like", a maggior rischio glucometabolico, che possono quindi beneficiare dei programmi di intervento e prevenzione attualmente offerti ai soggetti IGT.

Segni precoci di danno neurologico identificati con microscopia corneale confocale in adolescenti con diabete di tipo 1: risultati preliminari

C. Piona¹, T. Cozzini², T. Merz², J. Bonetto², S. Costantini¹, M. Marigliano¹, E. Pedrotti², G. Marchini², C. Maffei¹

¹ U.O.C. di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ² U.O.C. di Oculistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

INTRODUZIONE E SCOPI La microscopia confocale corneale (CCM), tecnica di valutazione morfometrica delle piccole fibre corneali, è in grado di identificare segni precoci di neuropatia diabetica (ND) in adulti con diabete di tipo 1 (DMT1). Ad oggi, gli studi tesi a valutare segni subclinici di danno neurologico in età evolutiva sono limitati.

Scopi di questo studio sono: a) identificare eventuali alterazioni morfologiche delle piccole fibre corneali in adolescenti con DMT1; b) indagare il ruolo di noti fattori di rischio per complicanze diabetiche nello sviluppo di queste alterazioni.

MATERIALI E METODI Settanta adolescenti (37M/33F) con età media (DS) di 17,1 anni (2,5), durata media di DMT1 di 9 anni (3,7) e HbA1c media di 7,9% (0,7) sono stati sottoposti a CCM. Corneal Nerve Fiber Length (CNFL) e altri parametri morfologici - Nerve Fiber Density (CNFD), Nerve Branch Density (CNBD), Nerve Fiber Total Branch Density (CTBD) e Corneal Nerve Fibre Fractal Dimension (CNFrD) - sono stati misurati utilizzando l'analisi automatica delle immagini del plesso nervoso corneale. I valori di HbA1c, pressione arteriosa (PA), profilo lipidico e rapporto albuminuria/creatinuria (ACR) sono stati analizzati.

RISULTATI CNFL è associato a durata del diabete ($r=-0,251$; $p=0,035$), HbA1c media ($r=-0,275$; $p=0,024$) e % del tempo di malattia trascorso con livelli di HbA1c subottimali (%tempo con HbA1c>7.5%, $r=-0,261$; $p=0,033$), con correlazioni analoghe per CNFD, CNBD, CTBD, CNFrD. Nessuno dei parametri misurati è associato significativamente a profilo lipidico, BMI Z-score, PA e ACR. L'analisi di regressione multipla ha evidenziato l'HbA1c media ($\beta=-0,271$; $p=0,028$) quale unica variabile indipendente che contribuisce a spiegare la variabilità interindividuale del CNFL con esclusione di sesso, età e durata del diabete dal modello finale.

CONCLUSIONI La CCM identifica alterazioni morfologiche precoci delle fibre nervose corneali in una popolazione di adolescenti con DMT1. CNFL e gli altri parametri morfologici sono risultati essere maggiormente alterati nei soggetti con maggiore durata di malattia e peggior controllo glicometabolico.

Associazione tra riduzione dei valori di filtrato glomerulare stimato e rischio di difetti di conduzione cardiaca in pazienti con diabete mellito tipo 2

R. Rigolon¹, A. Mantovani¹, A. Falceri¹, D. Sandri¹, T. Turino¹, E. Bonora¹, G. Targher¹

¹ Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona.

OBIETTIVO DELLO STUDIO Valutare l'associazione tra ridotto filtrato glomerulare stimato (eGFR) o aumentata albuminuria

e rischio di difetti di conduzione cardiaca in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

MATERIALI E METODI Abbiamo esaminato un campione di 923 pazienti affetti da diabete tipo 2, dimessi dalla Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'AOUI di Verona nel periodo compreso tra 2007 e 2014. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ECG standard. L'eGFR è stato stimato mediante l'equazione dello studio Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), mentre l'albuminuria è stata misurata con metodo immuno-nefelometrico su un campione di urine del mattino.

Risultati Dei 923 diabetici tipo 2 inclusi nello studio, 253 (27.4%) pazienti avevano almeno un difetto di conduzione cardiaca all'ECG (definito come presenza di almeno un difetto tra blocco atrio-ventricolare di 1° grado, blocco atrio-ventricolare di 2° grado, blocco atrio-ventricolare di 3° grado, blocco di branca sinistra, blocco di branca destra, emblocco anteriore sinistro ed emblocco posteriore sinistro). La prevalenza dei pazienti con eGFR_{CKD-EPI} <30 ml/min/1.73m², eGFR_{CKD-EPI} 30-59 ml/min/1.73 m² o con elevata albuminuria (rapporto tra albumina/creatinina urinaria ≥30 mg/g) era rispettivamente di 7.0%, 29.4% e 41.3%. Dopo aggiustamento statistico per i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, variabili correlate alla malattia diabetica ed altri possibili fattori confondenti, vi era una significativa associazione tra la riduzione progressiva dei valori di eGFR_{CKD-EPI} ed il rischio di difetti di conduzione cardiaca all'ECG (adjusted odds ratio [OR] di 2,05 [95% CI 1.2-3.5], 2,85 [95% CI 1.6-5.1] e 3,62 [95% CI 1.6-8.1] rispettivamente per eGFR_{CKD-EPI} di 60-89, 30-59 e <30 ml/min/1.73 m²). Al contrario, i valori di albuminuria non si associavano in maniera indipendente ad un aumentato rischio di difetti di conduzione cardiaca (adjusted OR 1.09, 95% CI 0.7-1.6).

CONCLUSIONI I risultati di questo studio dimostrano che la riduzione progressiva di eGFR si associa indipendentemente ad un aumentato rischio di difetti di conduzione cardiaca in pazienti ospedalizzati con diabete mellito tipo 2.

La transizione del giovane affetto da diabete mellito tipo 1 dal servizio di diabetologia pediatrica al centro dell'adulto: un percorso possibile?

E. Rinaldi¹, S. Pasquini¹, G. Da Prato¹, I. Fossà¹, L. Santi¹, A. Sabbion², C. Maffei², E. Bonora¹, M. Trombetta¹

¹ Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOUI Verona, ² UOC Pediatria a indirizzo diabetologico e malattie del metabolismo, AOUI Verona.

La transizione (T) dal servizio di diabetologia pediatrica (SDP) al servizio di cura dell'adulto (CAD) rappresenta un passaggio critico nei giovani pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DM1) per l'elevato rischio di abbandono del sistema di cure. Presso il CAD dell'AOUI di Verona, dal 2009 è attivo un ambulatorio dedicato alla T in collaborazione con il SDP. Ad oggi, 220 pazienti (M/F 110/110) affetti da DM1 (media±DS: età alla T 25.2±6.45 anni, durata di malattia 15.0±7.4 anni, HbA1c 8.4%±1.32, BMI 24.0±3.6 kg/m²) sono afferiti presso il CAD attraverso un programma condiviso con il SDP. La maggior parte dei pazienti al momento della T non presentava retinopatia (69.61%), nefropatia (95.9%), né neuropatia cardioautonomica (CAN: 79%). Nel 21% erano invece presenti segni di CAN precoce. Il grado di compenso glicemico era tendenzialmente migliore nei pazienti con età maggiore alla T (HbA1c 8.9% vs 8.2%, p=0.047) e nei ragazzi rispetto alle ragazze (HbA1c 8.2% vs 8.6%, p=0.11). Queste ultime presentavano una fre-

quenza maggiore sia di disturbi del comportamento alimentare (11.9% vs 0.9%) che di ansia/depressione (6.4% vs 5.5%) (p<0.001). Dopo 9 anni dalla T la maggior parte dei pazienti (80%) afferisce regolarmente al CAD e, tra coloro che non si sono più presentati al centro, il 74% ha abbandonato il sistema di cure, mentre il 26% si è trasferito altrove per motivi di studio/lavoro. Nel corso del follow-up si è osservata una riduzione significativa del valore di HbA1c a 3 (ΔHbA1c 0-3 anni: -0.26%), 5 (ΔHbA1c 0-5 anni: -0.31%) e 9 anni (ΔHbA1c 0-9anni: -0.46%) (p=0.004). In analisi di regressione, il genere femminile (β_{std}=0.14 p=0.04), un più basso livello di istruzione (β_{std}=-0.192, p=0.004) e un profilo psicologico più fragile (β_{std}=0.21, p<0.01) sono risultati associati al valore di HbA1c alla T. La presenza di un profilo psicologico più fragile è risultato anche associato ad un rischio più elevato di abbandono del sistema di cura (OR 1.35 [1.02-1.80], p=0.04). La presenza di un percorso di cura condiviso fra SDP e CAD ha fatto emergere la presenza di alcune criticità alla T che dovrebbero essere tenute in considerazione per gestire con maggiore consapevolezza questa delicata fase di passaggio al fine di ottenere un miglior controllo metabolico e ridurre l'abbandono del sistema di cure.

Effetto della programmazione di gravidanza sugli outcomes materni e neonatali in donne con diabete di tipo 1 in terapia con sistema di infusione continua di insulina per via sottocutanea

V. Vallone¹, S. Galasso¹, E. Vania¹, AML. Amato¹, A. Uliana¹, F. Boscarì¹, L.Mourou², E. Renard², A. Avogaro¹, D. Bruttomesso¹

¹ Divisione di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova, Italia; ² Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Lapeyronie University Hospital, France.

INTRODUZIONE E SCOPO La gravidanza nei soggetti con diabete di tipo 1 (T1D) è ancora associata ad un aumentato rischio di complicanze nonostante il miglioramento delle cure mediche. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto della programmazione di gravidanza sugli outcomes fetali e materni in donne con diabete di tipo 1 trattate con sistema di infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) prima della gravidanza.

MATERIALI E METODI Abbiamo valutato retrospettivamente gli outcomes in 99 donne che hanno partorito tra il 2002 e il 2017 e afferenti per la cura al Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Nutrizione dell'Ospedale Universitario Lapeyronie (Francia) o alla Divisione di Malattie del metabolismo dell'Università di Padova, (Italia).

RISULTATI Le gravidanze programmate sono state 73 (73.7%). Nelle gravidanze programmate i livelli di HbA1c sono risultati significativamente più bassi prima e durante l'intera gravidanza (p <0.01). La programmazione di gravidanza ha ridotto il rischio, aggiustato per età, di parto pretermine (RR= 0.69 [0.50; 0.98] p<0.05). La riduzione del rischio si è confermata anche dopo aggiustamento per età materna al di sopra dei 40 anni, ipertensione o preeclampsia, che erano stati identificati come fattori confondenti. Livelli più alti di HbA1c al primo, secondo e terzo trimestre si associavano con parto pretermine (rispettivamente RR= 2.5 [1.13; 5.6], RR = 3.63 [1.30; 10.1] e RR= 3.96 [1.61; 9.756]; p<0.05). I nati pretermine sono stati ricoverati in unità di terapia intensiva con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai nati a termine (40% vs 13.2% p<0.05).

CONCLUSIONI La programmazione di gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1 trattate con CSII è risultata associata ad un miglior controllo glicemico durante la gravidanza e ad una significativa riduzione di parto pretermine.

Gestione clinica nel paziente anziano insulino-trattato in residenza protetta (casa di riposo/ RSA): proposta di progetto innovativo ULSS 4 Veneto orientale

M.S. Zanon¹, I. Coletti¹, C. Vinci¹

¹UOSD di Diabetologia, ULSS 4 Veneto orientale.

INTRODUZIONE La gestione terapeutica del paziente diabetico anziano in trattamento insulinico, residente in casa di riposo o RSA, rappresenta una condizione particolare in quanto necessita di modifiche terapeutiche frequenti. L'utilizzo del telemonitoraggio con download dei dati in remoto potrebbe fornire un importante aiuto per la gestione del paziente fragile evitando la sua mobilitazione dalla struttura di residenza.

Obiettivi Monitorare i dati glicemici del paziente attraverso piattaforma web e utilizzarli per ridurre quadri di scompenso iperglicemico/iperosmolare e/o frequenti ipoglicemie legati alla gestione insulinica.

Valutare la riduzione del numero di accessi al CAD e la riduzione dei costi legati al trasporto dei pazienti.

MATERIALI Si prevede l'utilizzo di un glucometro personale per ogni paziente, un cavo per lo scarico dati, un PC connesso ad Internet per l'accesso alla piattaforma web. Il personale coinvolto è rappresentato dal team diabetologico, dagli infermieri e dai medici della struttura. Si stima un impegno orario di circa 1 ora/sett. per entrambe le strutture coinvolte.

METODO Il personale infermieristico della struttura effettua il monitoraggio glicemico strutturato personalizzato e presiede allo scarico dati con frequenza settimanale. Una volta effettuato lo scarico, invia una richiesta di visualizzazione del dato tramite mail aziendale al team del servizio diabetologico entro 48 ore (72 nel weekend) che predispose l'invio tramite mail del referto cartaceo.

Sono state identificate 4 case di riposo presenti sul territorio, selezionati 8pz/struttura insulino-trattati su un totale di 850pz. Vengono valutati i profili glicemici con frequenza settimanale, calcolati gli indici di variabilità glicemica LBG1, HBG1.

CONCLUSIONI Tale procedura consente di ridurre gli errori legati alla trascrizione dei dati. È previsto inoltre il dosaggio dell'HbA1c all'inizio e dopo 3 mesi di osservazione. Sarà valutato il numero di accessi al CAD nel periodo corrispondente dell'anno precedente e la riduzione del costo per i trasporti dei pazienti

verso il servizio. Tale progettualità si inserisce nel programma di continuità assistenziale prevista dal PDTA regionale garantendo la continuità terapeutica/assistenziale altrimenti gestita in maniera frammentaria.

Relazione fra aplotipi di G6PC2, funzione beta-cellulare e livelli di glicemia plasmatica nei soggetti affetti da DM2 neodiagnosticato (VNDS)

C. Zusi¹, M. Trombetta¹, S. Bonetti¹, M.L. Boselli¹, E. Bonora¹, R.C. Bonadonna²

¹ Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università di Verona; ² Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma.

PREMESSE E OBIETTIVO G6PC2 è un regolatore chiave dell'omeostasi del glucosio, è espresso a livello delle isole pancreatiche, ma la sua funzione non è ancora stata completamente chiarita. Obiettivo dello studio è stato valutare l'associazione fra variabilità genetica di G6PC2, funzione beta cellulare (β F) e profilo metabolico, in 794 soggetti affetti da DM2 neodiagnosticato (VNDS).

MATERIALI E METODI In tutti i soggetti: 1. sono state stimate sensibilità insulinica (SI), controllo derivativo (DC) e proporzionale (PC) della β F attraverso clamp euglicemico iperinsulinemico e OGTT di 5h; 2. sono stati misurati i principali parametri metabolici; 3. sono stati genotipizzati 5 tagSNP (rs853770, rs483109, rs12475700, rs13387347, rs560887) selezionati per coprire il 97% della variabilità genetica di G6PC2. L'analisi di associazione genotipo/fenotipo è stata eseguita mediante il programma Plink.

RISULTATI Tre dei 5 SNP analizzati sono risultati associati a β F: l'allele meno frequente di rs13387347 (A) è risultato associato ad un migliore DC ($p=0.03$), mentre l'allele meno frequente di rs483109 (G) ad un migliore PC ($p=0.045$); l'allele più frequente di rs560887 (G) è risultato associato non solo ad una migliore β F in termini di DC e PC ($p=0.035$ e $p=0.018$), ma anche a ridotti livelli plasmatici di 2HPG ($p=0.033$). L'analisi degli aplotipi condotta su questi 3 SNP ha evidenziato che l'aplotipo AGA (frequenza 21.5%), era associato ad una ridotta β F sia come DC che come PC ($p=0.03$ e $p=0.01$), mentre l'aplotipo GAG (frequenza 21.6%) era associato a miglior PC della β F ($p=0.04$) e a più bassi livelli plasmatici di 2hPG ($p=0.045$).

CONCLUSIONI In soggetti Italiani affetti da DM2 neodiagnosticato sono stati evidenziati due aplotipi di G6PC2 che influenzano in maniera opposta la β F. Questi dati potrebbero essere utili nel definire con maggiore chiarezza la storia naturale e l'approccio terapeutico in questi soggetti.

ANNALI AMD

Coordinatore
Valeria Manicardi

Componenti
Alberto Rocca
Salvatore De Cosmo
Gennaro Clemente
Roberta Manti
Paola Pisanu

Referenti del CDN
Alberto Agliandolo
Paolo Di Bartolo

Altri referenti
Danila Fava:
referente per la cartella clinica
Giacomo Vespasiani:
referente per il Full Data Circle
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:
referenti per le elaborazioni dati
Carlo Giorda:
referente per le Monografie Annali
Cristina Ferrero:
segreteria Gruppo Annali

Newsletter ANNALI AMD

Corso residenziale per tutor regionali Annali AMD

Nei giorni 29-30 Marzo 2019 si è svolto a Bologna il corso residenziale per i tutor regionali degli Annali AMD, organizzato dal Coordinatore degli Annali, Dr.ssa Valeria Manicardi e da tutto il gruppo Annali.

Gli obiettivi erano i seguenti:

- ✓ Mostrare a che punto siamo con l'iniziativa Annali e quali sono le sfide per il futuro.
- ✓ Mostrare i nuovi strumenti alla base dell'iniziativa, ovvero la nuova Lista Indicatori, il nuovo File Dati AMD e il nuovo Software Indicatori.
- ✓ Mostrare come estrarre gli indicatori dalla nuova cartella clinica informatizzata in fase di diffusione presso i centri di diabetologia (SmartDigitalClinic).

Tutto il materiale allestito per il corso ed in particolare lo slide kit preparato per migliorare la qualità della registrazione dei dati sarà a breve reso disponibile a tutti i soci sul sito web di AMD.



Lo slide kit è stato realizzato al fine di ottimizzare l'integrazione dell'attività quotidiana con la possibilità di valutare gli indicatori partendo da una adeguata bontà del dato. Ciò si realizza conoscendo esattamente quali sono i campi "obbligatori" della cartella da compilare nella gestione quotidiana

dei pazienti, sia per erogare l'assistenza sia per monitorare la propria performance.

Per quanto riguarda le sfide, i messaggi chiave sono:

- ✓ la necessità di imparare ad utilizzare il proprio report indicatori per parlare con le istituzioni a livello locale e dare valore al proprio operato;
- ✓ aumentare la partecipazione agli Annali all'interno delle regioni;
- ✓ continuare a migliorare la qualità del dato;
- ✓ rendere calcolabili i nuovi indicatori, in particolare quelli incentrati sull'autocontrollo e sulle ipoglicemie, che darebbero un'impena sostanziale alle possibilità di analisi degli Annali nell'ambito della real world evidence.

La palla è stata ora passata ai tutor e ai presidenti regionali per fare formazione a livello locale e capillarizzare queste informazioni in modo da aumentare la partecipazione agli Annali e continuare a diffondere la cultura del dato.

Nuova campagna Annali AMD

Con lo sviluppo e la validazione del nuovo software di estrazione, che permetterà di calcolare tutti i nuovi indicatori AMD, verrà lanciata una nuova campagna di raccolta dati. È quindi molto importante, per chi voglia aderire all'iniziativa, comunicare il proprio nominativo per poter attivare le procedure del Comitato Etico.

Istruzioni per aderire agli Annali AMD

Modulo di adesione alla campagna ANNALI AMD

Si prega di compilare il modulo scrivendo in stampatello e di inviarlo alle Sign. Rosalia Di Lallo e Ricarda Memmo via Fax: (085 9047113) o via e-mail ai seguenti indirizzi email: dilallo@coresearch.it, memmo@coresearch.it e ad annaliamd@aemmedi.it

INFORMAZIONI SULL'INVESTIGATORE	
Nominativo Investigatore Principale: (Primo/Direttore/Responsabile)	
E-mail:	
Cell:	Tel:
Fax:	
Denominazione Azienda/Ospedale/Asl:	
Reparto:	
Indirizzo (Via, CAP, Città, Provincia, Edificio, Piano)	
SISTEMA INFORMATICO UTILIZZATO PER LA REGISTRAZIONE DEI DATI	
<input type="checkbox"/> SDC - Smart Digital Clinic <input type="checkbox"/> MSC - MyStarConnect <input type="checkbox"/> Argos <input type="checkbox"/> Altro Specificare _____	
INFORMAZIONI RELATIVE ALL'ENTE	
Nominativo Direttore Generale:	
E-mail:	
Telefono:	
Indirizzo: (Denominazione Azienda, Via, Cap, Città, Provincia)	

Tutela della privacy - D.Lgs. 196/2003
Firmando il presente modulo autorizzo il trattamento dei dati personali. Questi saranno utilizzati esclusivamente per le finalità suddette.

Data _____

Firma _____

- Scaricare dal sito AMD, sezione ANNALI il Modulo di richiesta di partecipazione agli ANNALI: <http://aemmedi.it/annali-amd/>
- Compilare il Modulo di adesione e inviarlo a memmo@coresearch.it; dilallo@coresearch.it oppure al fax di Coresearch (085 9047113)
- Coresearch avvia il percorso di richiesta di autorizzazione al CE della Azienda di appartenenza (o di estensione se già l'Azienda ha approvato lo studio per altri servizi)
- Quando l'iter etico-amministrativo è concluso Coresearch invia comunicazione alla Segreteria AMD (annaliamd@aemmedi.it)
- La Segreteria AMD verifica e/o assegna il Codice Centro per l'invio dei dati in forma anonima

Note

Un centro può estrarre i dati solo se rispetta TUTTI i seguenti requisiti:

- ✓ Ha ricevuto approvazione del comitato etico e, se prevista, delibera
- ✓ Ha ricevuto da Coresearch l'Investigator's Study File (ISF) con la documentazione essenziale dello studio (da conservare in ambulatorio in caso di verifiche ispettive dagli enti regolatori)
- ✓ Ha un Codice Centro assegnato da AMD
- ✓ È stato registrato sul Portale Annali come centro partecipante
- ✓ Ha l'ultima versione del software di estrazione

Inoltre, è importante ricordare che:

- ✓ Il Principal Investigator (PI) dello studio Annali AMD non è necessariamente il responsabile del servizio di diabetologia; il ruolo di PI può essere rivestito da qualsiasi medico strutturato che desideri fungere da referente del progetto a livello locale
- ✓ La figura di Principal Investigator dello studio Annali AMD è completamente slegata da altri ruoli istituzionali rivestiti all'interno di AMD
- ✓ L'approvazione del Comitato Etico, una volta ottenuta, è valida 10 anni
- ✓ Coresearch funge, oltre che da consulente scientifico del progetto, anche da CRO designata per la gestione degli aspetti regolatori del protocollo Annali. Coresearch si occupa sia dell'attivazione dei comitati etici, che di eventuali emendamenti, che delle comunicazioni di chiusura studio al termine delle attività. Per garantire aderenza alle good clinical practice e una corretta gestione documentale fare sempre riferimento a Coresearch per gli aspetti etico-amministrativi.

Monografie degli Annali AMD 2018



Tre sono le monografie pubblicate ad oggi, una incentrata sulla valutazione dell'utilizzo di GLP1 agonisti e SGLT2 inibitori nella popolazione ad alto rischio cardiovascolare del real word, una sui profili assistenziali ed il raggiungimento dei target terapeutici nel diabete di tipo 1 (popolazione totale e stratificata per nume-

rose caratteristiche) e la terza che presenta una valutazione della trasferibilità dei risultati dei recenti CVOT sugli SGLT2i alla normale pratica clinica nei pazienti con diabete tipo 2 dei nostri ambulatori. I volumi degli Annali e delle monografie sono scaricabili gratuitamente dal sito AMD.

La rete di ricerca



NEWSLETTER N. 40 APRILE 2019

Carissimi,
eccoci al consueto aggiornamento sulle attività della Rete di ricerca AMD.

STUDIO DYDA 2 TRIAL

L'arruolamento dello studio DYDA si è ormai concluso con successo e mancano solo le visite finali per gli ultimi pazienti inclusi. Nei centri che hanno terminato le visite, si sono svolte le visite di chiusura dei monitor dello studio. Nel grafico sotto, è riportato lo stato attuale dei centri che hanno concluso le visite.

Ad oggi, sono rimasti due centri da chiudere: San Giovanni Rotondo, in cui resta un paziente che deve ancora effettuare la visita di follow-up, ed il centro di Trieste, che ha in programma, tra aprile e maggio, le visite 6 e 7 e chiusura definitiva.

Centri	n. paz.
Dott. GIAMPAOLO MAGRO	14
Dott. STEFANO GENOVESE	2
Dott. ALBERTO AGLIALORO	7
Dott. GIUSEPPE FATATI	4
Prof. SANDRO GENTILE	14
Prof. SALVATORE DE COSMO	16
Prof. DOMENICO CUCINOTTA	3
Dott. CARLO BRUNO GIORDA	38
Prof. PAOLO LIMONE	4
Dott. GIOVANNI CIOFFI	50
Dott. RICCARDO CANDIDO	19
Prof. MARCO COMASCHI	2
Prof. SEBASTIANO SQUATRITO	6
Dott. EUPREMIO LUIGI GRECO	4



Copyright © 2019 AMD. This is an open access dataset edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Siamo quindi giunti alla conclusione dello studio DYDA, che verrà ufficializzata nella prima settimana di maggio con la chiusura degli ultimi due centri da parte del monitor.

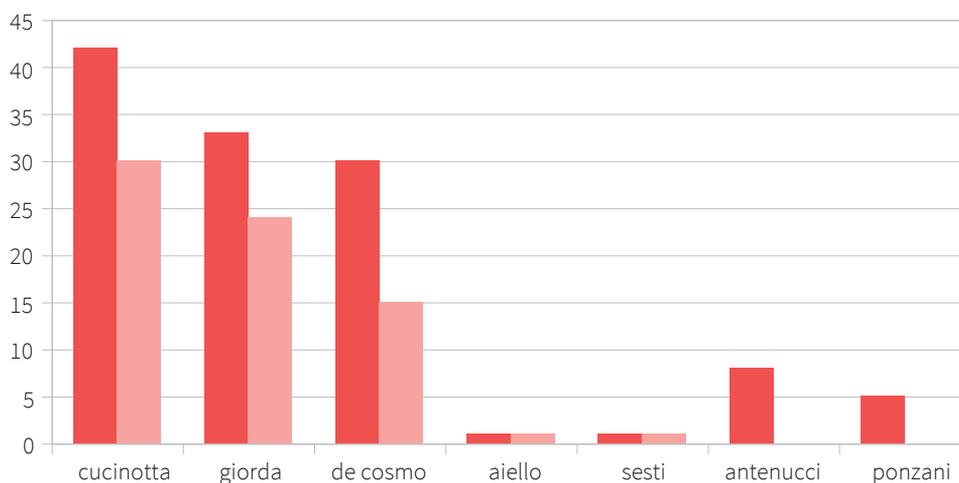
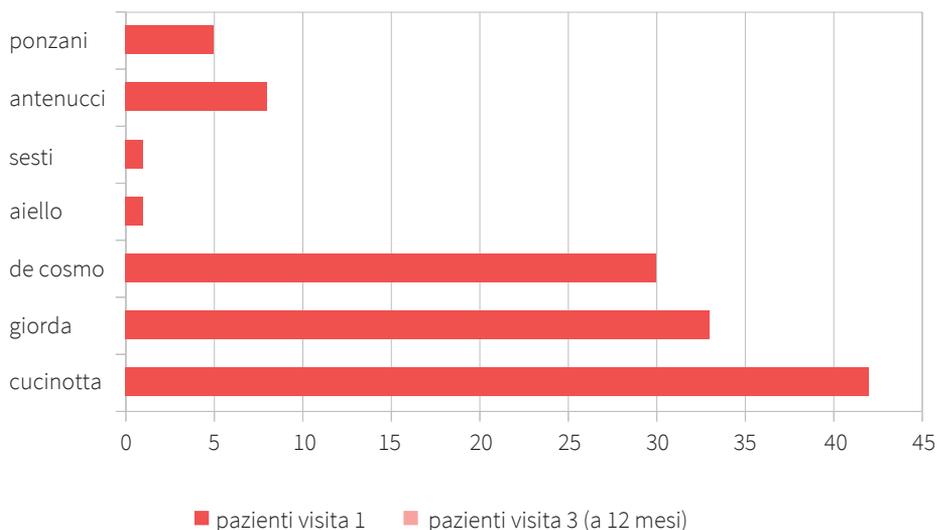
È davvero un bel traguardo per AMD, che produrrà senz'altro importanti evidenze scientifiche da condividere e discutere tutti insieme.

Grazie a tutti per l'impegno dimostrato!

STUDIO GENIR

Continua in modo alacre il **rash** finale per il reclutamento degli ultimi pazienti dello studio, e circa la metà dei pazienti reclutati ha già

Pazienti arruolati per centro



eseguito la visita di follow-up ad 1 anno, così come evidenziato nei grafici sottostanti.

Ribadiamo quanto sia di fondamentale importanza adeguare in tempi brevi la raccolta dati nella CRF, procedura piuttosto semplice, dal momento che basta riportare i dati raccolti in visita, l'anamnesi del paziente insieme alla terapia farmacologica.

Vi ricordiamo di seguito i codici di spedizione per le chiamate ai corrieri:

cod n. 011439813 per chi utilizza corriere TNT

cod n.105143808 per chi utilizza corriere DHL

Entrambi i codici sono intestati al laboratorio Synlab Verona.

Si resta a completa disposizione per qualsiasi dubbio o problema relativi all'inserimento dei dati o qualsiasi altra difficoltà (conoscete i recapiti

telefonici, gli indirizzi email e la chat WhatsApp creata appositamente).

NUOVI PROGETTI

Come sapete già, la rete di ricerca si è arricchita di due nuovi progetti, approvati ed in corso di finanziamento, lo studio MODY 2 (responsabile scientifico prof.ssa Angela Napoli, Roma) e lo studio Osteodiab (responsabile scientifico prof. Salvatore Corrao, Palermo), di seguito riassunti.

STUDIO MODY2

Lo Studio MODY2, uno studio osservazionale multicentrico, prevede l'identificazione di pazienti affetti da questo tipo di diabete monogenico sfruttando lo **screening** per diabete gestazionale

che si effettua durante la gravidanza, proponendosi inoltre di valutare gli **outcomes** materno-fetali in questa condizione.

STUDIO OSTEODIAB

Lo studio Osteodiab affronta invece il tema attualissimo del rischio di frattura nel diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2. Lo studio, che ha già ottenuto l'approvazione dal Comitato etico di Palermo, verrà condotto presso diversi centri di diabetologia in Sicilia e si propone di valutare

diverse variabili cliniche, misure di densità ossea e markers specifici del metabolismo osseo correlandoli al rischio di frattura, calcolato tramite algoritmi validati.

RicordandoVi che la partecipazione alla rete di ricerca è su base volontaria e saremmo ben lieti di accogliere qualsiasi nuova proposta o richiesta di adesione o chiarimento, vi auguriamo Buon Lavoro!

Giuseppina Russo
Elisa Nada

REVIEW ARTICLE

Il percorso di AMD per la medicina genere specifica: dall'appropriatezza terapeutica alla personalizzazione delle cure

P. Li Volsi¹

¹ Coordinatore Nazionale Gruppo Donna AMD.

Corresponding author: pattyliv@yahoo.com

Migliorare e personalizzare le cure secondo un'ottica di genere, in particolare in diabetologia, questo l'obiettivo intorno al quale hanno ruotato le tematiche affrontate a Trieste il 22 e 23 febbraio scorsi, nell'ambito del III Convegno Nazionale del Gruppo Donna AMD, dedicato appunto alla Medicina di Genere.

L'ampliamento della letteratura scientifica degli ultimi anni con studi che pongono in relazione il progredire delle patologie croniche con differenti aspetti sociali e culturali, ha portato il Gruppo a organizzare un aggiornamento (rispetto all'ultima edizione svoltasi nel 2015) per capire come differenti segni clinici, procedure diagnostiche ed esigenze terapeutiche siano diverse in uomini e donne. In apertura dei lavori Paola Boldrini, Senatrice della Repubblica, ha ricostruito l'approvazione in via definitiva del DDL Lorenzin avvenuta il 22 dicembre 2017, con la conseguente pubblicazione sulla GU del 31 gennaio 2018, che garantisce - per la prima volta in Italia - un orientamento al genere della medicina in tutte le sue applicazioni, sia nella sperimentazione clinica dei farmaci (art. 1), che in tutto il percorso clinico (art. 3). Quest'ultimo articolo - denominato "Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Sistema Sanitario Nazionale" - prevede che una legge nazionale aiuti a superare le autonomie dei servizi sanitari regionali, così da veder diffusa e applicata la Medicina di Genere, e riconosce che le differenze di sesso e genere nella ricerca, nella prevenzione e nella diagnosi e cura siano un'esigenza ineludibile della medicina moderna. La legge rappresenta un sostanziale incentivo all'appropriatezza e all'equità dell'assistenza nel pieno rispetto del diritto alla salute previsto dall'articolo 32 della Costituzione Italiana. Il Ministero della Salute sta ora predisponendo due decreti applicativi: uno comporterà il Piano per la diffusione della Medicina di Genere (in collaborazione con il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità in rapporto con la Conferenza permanente Stato e Regioni); l'altro definirà assieme al MIUR, il piano Formativo Nazionale per la diffusione delle conoscenze in Medicina di Genere.

La Professoressa Giovannella Baggio, Presidente Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, ha illustrato come in questi anni in Italia si sia andata formando una rete importante di sostegno della Medicina di Genere che ha visto la stretta collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità, del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina



OPEN
ACCESS

Copyright © 2019 Li Volsi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

di Genere e del Gruppo Italiano Salute e Genere. Intorno a questo “trio” sono state coinvolte Società Scientifiche molto importanti: FNMCEO, SIMG, FADOI, molte di loro hanno costituito al loro interno dei gruppi di studio sulle differenze di genere (ad es. SIF, SIC, AIOM, SIR e altre). L’Università poi tramite la Conferenza dei Presidenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia ha approvato un documento nel quale invita tutte le Scuole di Medicina a inserire l’insegnamento delle differenze di genere in tutte le specialità mediche e chirurgiche. In Italia inoltre sono nati molti Centri sulla Medicina di Genere, alcuni all’interno degli Ordini dei Medici, altri nelle Università, altri ancora vicini a Centri di Volontariato. Tutto questo ha moltiplicato le attività formative che si susseguono in tutte le regioni italiane. Vi sono ad oggi anche 3 corsi FAD. E numerosi siti web di aggiornamento.

La dottoressa Roberta Crialesi – Dirigente Servizio Sistema integrato salute, assistenza, previdenza e giustizia ISTAT – ha illustrato le indagini e gli studi dell’Istat che consentono di gettare uno sguardo ampio sulla dimensione di genere declinando il concetto di salute secondo differenti definizioni e approcci di misurazione. In quasi tutti i paesi del mondo le donne godono di un sensibile vantaggio rispetto agli uomini in termini di sopravvivenza. In Italia tale vantaggio è quantificabile in circa 4 anni e 5 mesi (nel 2018 le donne hanno speranza di vita alla nascita di 85,2 anni contro gli 80 anni degli uomini). La maggiore longevità femminile si accompagna tuttavia a un sensibile svantaggio in termini di qualità della sopravvivenza; le donne in generale trascorrono un maggior numero di anni in cattiva salute, oltre il 30% dell’aspettativa di vita alla nascita, mentre a 65 anni più della metà degli anni che restano da vivere saranno gravati pesantemente da limitazioni nelle attività. Con riferimento alla mortalità le donne sperimentano tassi costantemente inferiori rispetto agli uomini, con una dinamica in diminuzione che accomuna entrambi i generi (diminuzione percentuale di circa 23% nel 2003-2016), nondimeno differenze importanti si osservano analizzando le principali cause di morte. La graduatoria delle prime 10 malattie che hanno causato un maggior numero di decessi vede al primo posto le malattie cerebrovascolari per le donne (34.500 decessi contro i 22.400 degli uomini). Complessivamente tra le donne si osserva un numero quasi doppio di decessi rispetto agli uomini per malattie ipertensive (22.000 vs 11.500) e demenza e malattia di Alzheimer (21.000 vs 10.000), quest’ultime in particolare rispetto al 2003 avanzano dal 7° al 5° posto indicando una chiara transizione verso le

cause tipiche delle età molto anziane, riflesso della maggiore longevità femminile. Il diabete mellito scende dal settimo al nono posto negli uomini e dal quinto al settimo nelle donne. Tutti gli indicatori di salute misurati dalle indagini di popolazione concorrono a evidenziare condizioni di fragilità specifiche tra le donne soprattutto nelle fasce di età più anziane. Le donne di età superiore ai 65 anni hanno maggiori prevalenze di multicronicità (55,2% contro 42,4% degli uomini) ma minori prevalenze di malattie croniche gravi (46,4% contro 43,4%) rispetto agli uomini. Nelle donne anziane è più elevata la prevalenza di artrosi (58,4% contro 34,1% degli uomini), patologie lombari (38,8% contro 26,6%) o cervicali (33,9% contro 21,8%), depressione (14,7% contro 7,5%); riferiscono più degli uomini la presenza di dolore fisico da moderato a molto forte (45,4% contro 27,6%). Tra le ultraottantenni la percentuale arriva al 58,6% a fronte del 39,2% degli uomini. Anche per le gravi limitazioni motorie, le differenze sono evidenti soprattutto dopo i 75 anni e lo svantaggio femminile è molto maggiore rispetto a quello che si osserva per la media europea. A ciò si aggiunga che pur in presenza di una grave compromissione dell’autonomia più di una donna anziana su due vive da sola e circa una su cinque solo con il partner, una su sei come membro aggregato nella famiglia di un figlio. L’analisi di genere integrata con altre caratteristiche socio-economiche testimonia che gli aspetti biologici interagiscono con tali aspetti, modificando i gradienti di salute tra uomini e donne. Gli stili di vita hanno un effetto rilevante sulle condizioni di salute; anche in questo caso l’analisi per genere è utile a interpretare, e prevenire, alcune tendenze che possono condizionare in futuro la capacità di conservare e migliorare la salute della popolazione. Alcuni comportamenti a rischio hanno una forte caratterizzazione di genere, ad esempio l’eccesso di peso, un problema più maschile che femminile. D’altro canto vi è una differenza di genere rilevante e costante nel tempo rispetto alla propensione a uno stile di vita sano, specialmente per quanto riguarda lo stile di vita sedentario: a parità di età e di credenziali educative le donne sono più sedentarie degli uomini. Infine, quando si parla di problematiche di genere non si può non ricordare la questione della violenza di genere, la cui entità presenta cifre allarmanti: sono 6 milioni e 788 mila le donne (31,5%) tra i 16 ed i 70 anni che hanno subito nel corso della propria vita una qualche forma di violenza fisica o sessuale. La dottoressa Giorgia Dogà ha illustrato il lavoro della Medicina Generale che si orienta ogni giorno lungo due binari: la prevenzione e la presa in carico del paziente

con patologie croniche. Ben l'86% dei decessi, il 77% della perdita di anni di vita in buona salute e il 75% delle spese sanitarie in Europa e in Italia sono causati da alcune patologie croniche ben note quali malattie cardiovascolari, tumori, diabete, malattie respiratorie, che hanno in comune fattori di rischio modificabili. Questi fattori di rischio seppur sovrapponibili nei due sessi hanno un impatto sulla salute diverso tra uomini e donne: alcool, fumo, BMI e insufficienza di attività fisica determinano nella donna un maggior rischio di incorrere in patologie cardiovascolari e respiratorie, dimostrandosi più suscettibili a eventi avversi.

Come accennato precedentemente la medicina generale si occupa anche di prevenzione: contraccezione ed educazione nei confronti delle MST, consapevolezza della propria fertilità con monitoraggio di eventuali terapie o indagini diagnostiche embriotossiche, promozione dei programmi di screening e delle campagne vaccinali (HPV).

Per quanto risulti assodato che le donne siano più longeve rispetto all'uomo, questa maggiore aspettativa di vita è gravata da importanti disabilità legate all'insorgenza di patologie croniche invalidanti: malattie cardiovascolari e respiratorie, artrosi, osteoporosi, demenza risultano nettamente prevalenti nel sesso femminile. Questo si evince anche dai dati della medicina generale, estratti dal database Health Search, che oltre ad evidenziare come le donne siano più 'malate' sottolinea anche una scarsa 'sensibilità' nella diagnostica e nel trattamento. Alle donne vengono prescritti meno accertamenti e meno terapie appropriate. Per usare un'ottica di genere dobbiamo quindi conoscere la prevalenza delle patologie e il diverso impatto sui due generi: spesso la stessa malattia si manifesta in modo diverso tra uomo e donna. Per fare ciò serve una costante formazione del personale sanitario, medico e non, nelle nuove forme associative della medicina generale.

Nel corso del Convegno la dottoressa Valeria Manicardi, Coordinatore nazionale Gruppo Annali AMD, ha rivisto gli Annali 2018 in ottica di genere a sei anni di distanza dall'edizione 2012. È emerso che, complessivamente, vi è stato un miglioramento sia nei maschi sia nelle femmine di tutti gli indicatori, sia quelli di monitoraggio di malattia sia di qualità dell'assistenza erogata al soggetto con diabete. Osservando però i risultati relativi a quanti pazienti avevano raggiunto il target desiderato nei vari parametri si è verificato che nonostante un passo in avanti molto consistente le differenze si sono mantenute: nel 2011 il 45% dei maschi aveva un HbA1c inferiore a 7% contro il 41% delle donne, con un gap del 4% a sfavore delle donne. Nel 2018 questa percentuale è aumentata arrivando

al 52% per i maschi (quindi un 7% in più di pazienti a target) e al 48% delle donne; la differenza dunque è rimasta identica, c'è sempre un 4% circa di donne in meno che raggiungono il target desiderato di HbA1c così come c'è una percentuale maggiore che ha una HbA1c decisamente da scompenso, superiore all'8%, rimasta intorno al 2,5%. Discorso analogo per l'assetto lipidico: dal 44% degli uomini con diabete di tipo 2 a target di colesterolo-LDL (100 mg/dL) contro il 38% delle donne di sei anni fa, al 62% dei maschi e al 54% delle femmine del 2018. Complessivamente i dati del 2018 confermano le stesse differenze di genere che avevamo rilevato sei anni fa e l'obesità (BMI superiore a 35) è sempre molto più presente nelle donne. Questa uniformità di dati suggerisce che non vi siano differenze di trattamento o diversa qualità di cura erogata dai servizi del sistema sanitario nazionale, ma solo esiti peggiori. Le differenze sembrano quindi più di tipo biologico, genetico, di diversa risposta ai farmaci e/o forse di diversa aderenza alla terapia (per es., possibili riduzioni di dosaggio per temuti o reali effetti indesiderati). Riguardo al diabete tipo 1 era stata rilevata una sola differenza ossia un peggiore controllo del diabete nelle femmine (20%) rispetto ai maschi (25%) con un migliore controllo della pressione arteriosa nelle donne; queste differenze si sono mantenute sei anni dopo pur con dati migliorati (a target rispettivamente il 25% e il 30%). Confermata inoltre l'evidenza che i pazienti trattati con microinfusore raggiungono più facilmente e in una percentuale più elevata l'obiettivo desiderato di HbA1c. Anche per il diabete di tipo 1 si può concludere che le differenze di genere sono presumibilmente collegate a differenze biologiche (per esempio differenze ormonali nel corso della vita di una donna) che rendono più instabile il diabete nel genere femminile. Quali possono essere i take-home message del congresso? Innanzitutto occorre che la ricerca farmacologica aumenti il numero delle donne arruolate negli studi clinici (le linee guida e i position paper si basano su dati sperimentali con una quota di donne inferiore al 30% della popolazione totale studiata), soprattutto per avere la certezza che i farmaci che si usano con i maschi funzionino altrettanto efficacemente anche con le femmine e per mettere a punto il dosaggio più adeguato. Inoltre, serve diffondere la cultura della Medicina di Genere e sfatare il preconcetto che si tratti di argomenti prettamente femminili. Occorre far capire che conoscere le differenze di genere nell'epidemiologia e nelle manifestazioni cliniche delle patologie può permettere ai medici di essere più appropriati nella prescrizione di esami e di trattamenti, nell'ottica di una terapia sempre più personalizzata.