

# 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

Sandro Gentile

### Editors

Marco Gallo  
Giuseppina Russo  
Basilio Pintaudi

### Co-Editors

Maria Linda Casagrande  
Andrea Da Porto  
Stefano De Riu  
Iole Gaeta  
Ada Maffettone

### Coordinamento editoriale

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

### Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

Finito di stampare nel mese di luglio 2016

### Copyright

Il materiale pubblicato sulla copertina di J AMD è disponibile sotto licenza Creative Commons - Attribuzione 3.0 Unported -. Le immagini in essa contenute sono di proprietà di Marta Monge o della piattaforma The Noun Project (autori Miguel C Balandrano, Oliviu Stoian, Megan Mitchell, hunotika) e modificate da Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso (SIL open font licence).

### Consiglio direttivo AMD

#### Presidente

Nicoletta Musacchio

#### Vice-Presidente

Domenico Mannino

#### Consiglieri

Amodio Botta  
Maria Calabrese  
Francesco Calcaterra  
Riccardo Candido  
Alfonso Gigante  
Giuliana La Penna  
Sergio Leotta  
Antonino Lo Presti  
Maria Chantal Ponziani

#### Segretario

Mauro Ragonese

### Presidenti regionali

**Abruzzo** V. Montani

**Calabria** F. Castro

**Campania** E. Rossi

**Emilia Romagna** G. Laffi

**Friuli-Venezia Giulia** P. Li Volsi

**Lazio** G. Santantonio

**Liguria** P. Ponzani

**Lombardia** P. Ruggeri

**Marche** G. Garrapa

**Molise** A. Antonelli

**Piemonte-Valle d'Aosta** A. Ozzello

**Puglia-Basilicata** L. De Candia

**Sardegna** G. Guaita

**Sicilia** A. Costa

**Toscana** G. Di Cianni

**Umbria** C. Marino

**Veneto-Trentino Alto Adige** G. Sartore

# COLTIVA LA TUA SALUTE



GENERICI PER **SCELTA**

[www.docgenerici.it](http://www.docgenerici.it) | [facebook.com/docgenerici](https://facebook.com/docgenerici)

## INDICE

## EDITORIALE

- 69** **Umori contemporanei - Contemporary moods**  
L. Monge

## REVIEWS

- 71** **Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 2 - Generic and biosimilar drugs. Part 2**  
A. De Micheli
- 79** **Paleodieta mediterranea e rivoluzione agricola - Mediterranean paleodiet and agricultural revolution**  
F. Gregorio, N. Musacchio, D. Gregorio, L. Richiardi
- 89** **Giochi per la salute - Games for health**  
E. Vitacolonna

## ARTICOLI ORIGINALI

- 95** **Utilizzo delle strisce reattive nella popolazione diabetica piemontese: analisi dei consumi e stima dell'impatto economico - Test strips use in the Piedmont diabetic population: consumption and economic impact analysis**  
P. Carnà, R. Gnavi, C.B. Giorda
- 100** **Dispositivi elettronici e clinical data - Electronic devices for clinical data**  
B. Pintaudi
- 105** **Ciclicità mestruale, qualità del sonno e attività fisica non strutturata: impatto sul compenso glicemico in donne affette da diabete mellito tipo 1 - Menstrual cyclicality, sleep efficiency and unplanned physical activity: glyceic response in women suffering from T1DM**  
E. Gamarra, F. Fop, G. Beccuti, A. Bisio, G. Grassi

## ATTIVITÀ DELLE SEZIONI REGIONALI AMD

**GRUPPI DI LAVORO AMD - REGIONE CAMPANIA. 27-28 NOVEMBRE 2015 - CAPACCIO (SA) - AMD WORKING GROUPS IN CAMPANIA REGION. 27-28 NOVEMBER 2015 - CAPACCIO (SA)**

- 113** **Il diabete nel labirinto delle diete: il filo della dieta mediterranea - The diabetic obese in labyrinth of diets: the wire of mediterranean diet**  
M.R. Improta, G. Borrelli, C. Brancario, D. Carleo, G. Clemente, A. Dato, D. Di Tommaso, M. Di Tuoro, G. D'Alessandro, F. Fico, M. Gicchino, R. Gualdiero, G. Iacomino, L. Improta, E. Iodice, A. Marino, G. Marino, E. Martedi, D. Pascucci, M. Petrizzo, O. Romano, G. Saldamacchia, L. Sardelli, P. Scognamiglio, L.A. Stile, A. Vecchiato, D. Oliva

- 114** Esperienza di *exercise counseling* nell'Ambulatorio Territoriale di Diabetologia: risultati preliminari - Experience of exercise counseling in outpatient diabetes territorial: preliminary results  
L. Lucibelli, P. D'Andretta, V. Genovese per il Gruppo AMD Campania Diabete e Attività Fisica
- 115** **Telediabologando - The project Telediabologando**  
M. Riccio, G. Di Giovanni, D. Carleo, A. Luciano, G. Memoli, U. De Camillis, G. Piccinocchi

#### LE NEWS DI AMD

- 117** Newsletter Annali AMD n. 15 - AMD Annals n. 15
- 121** Newsletter Rete di Ricerca n. 31 - AMD Research Network AMD n. 31
- 123** News dal CDN - CDN News
- 128** Gruppo Terapia Iniettiva - Injection Therapy Workgroup
- 130** Gruppo di Studio "Podopatia Diabetica" SID-AMD - SID-AMD Study group "Podopatia Diabetica"
- 133** Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup
- 135** News tematiche - Topic News

#### OBITUARY

- 138** Elena Benaduce

## 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

## Umori contemporanei

### Contemporary moods



**L. Monge\***

amd-to.monge@alma.it

Questo secondo numero di JAMD 2016 mi pare rifletta bene gli “umori” contemporanei. A partire, innanzitutto, da quel «... definire, plasmare e rendere riconoscibile la figura e il profilo professionale del diabetologo moderno» che è la visione del nostro Presidente Nicoletta Musacchio e del CDN descritta attraverso una serie di azioni e prodotti che sono il risultato di un intenso primo anno di mandato di questa Presidenza. Un puntuale report, da non perdere, nella rubrica News dal CDN.

Tutti gli altri contributi, che sono espressione non solo di esperienze scientifiche diverse, ma anche di contesti culturali diversi, benché realmente distanti tra di loro, sono tutti di grande attualità. Biosimilari, glucometri, giochi, tecnologie, gravidanza, sonno, ma anche Eva africana, geni primordiali e dieta mediterranea... a mio parere un segno di grande vitalità. Il numero si apre con la seconda parte del contributo su farmaci equivalenti e biosimilari di De Micheli, con il capitolo dedicato, appunto, ai biosimilari. Consiglio di leggere con particolare attenzione il capitolo “Intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari” che ci permette di meglio comprendere le indicazioni sulla prescrizione dei biosimilari nella prospettiva di prossime gare regionali. Il Piemonte è stata, infatti, la prima regione a espletare una gara a lotto unico tra insuline biosimilari ed è risultato vincitore il prodotto biosimilare con un prezzo inferiore del 30% rispetto al biologico originator; si stima che se tutti i pazienti utilizzassero il biosimilare la regione risparmierebbe su base annua circa 3 milioni di euro. In una recente nota ai Direttori Generali e ai Servizi farmaceutici Territoriali delle Aziende Sanitarie del 3 maggio, il Settore Assistenza Farmaceutica della Regione Piemonte ha affermato, nel rispetto della determina AIFA 458 2016, la quale ribadisce

che: «Per quanto concerne i farmaci biosimilari, infatti, l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate», che per i prodotti biologici distribuiti in DPC non è ammessa (da parte del farmacista) la sostituibilità salvo diversa indicazione del medico. La nota afferma inoltre che dal 1 giugno 2016 la prescrizione dei farmaci per i quali sono disponibili biosimilari non risultanti primi aggiudicatari, dovrà essere corredata da una sintetica, quanto esaustiva, relazione che indichi le documentate ragioni per la prescrizione di un medicinale diverso da quello aggiudicato in gara. Le deroghe a priori, quindi, dovrebbero essere legate a motivi psicologici da parte del paziente nell'accettazione del cambiamento o a condizioni di grave “fragilità” che sconsiglino un qualsiasi minimo cambiamento prescrittivo. Il medico ha comunque la possibilità di prescrivere in deroga il farmaco originator, se una volta utilizzato il biosimilare vi sia il dubbio che “non funzioni” adeguatamente nel singolo paziente. Il documento, così come il tema nel suo complesso, ha generato dubbi e interpretazioni, in un dialogo tra Regione Piemonte e diabetologi che ha portato, nell'ambito della Commissione Diabetologica, allargata alle Società Scientifiche, a un tavolo tecnico che sta lavorando per risolvere le possibili criticità nell'applicazione della norma. Se vogliamo cogliere un aspetto positivo da questa vicenda è che si è trattata di un'occasione per ribadire, in una reciproca attenzione, il rispetto dei rispettivi ruoli, decisori – Regione, professionisti – Diabetologi. Un'interpretazione che farà sicuramente scuola e che, speriamo, nelle sue accezioni positive, si replichi anche in altri contesti.

\* Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Paleoantropologia e cibo sono invece il cuore della review di Gregorio, un affascinante e colto percorso che ci ricorda come la biologia dell'*Homo Sapiens* sia quella di un cacciatore-raccoglitore selezionata in un periodo di milioni di anni. È evidente che i geni e le varianti genetiche che hanno fornito vantaggi in un mondo pre-neolitico a cui la nostra specie si era adattata, possano ora emergere, come afferma Zimmet, come “geni di malattia”. E che quindi il diabete, come l'obesità, di cui lamentiamo addirittura epidemie assimilabili alle malattie infettive, non siano che l'espressione di una difficoltà di adattamento dei nostri geni a una “modernità” fatta da scarsa attività fisica e da grande disponibilità di cibo. Senza dimenticarci di altre componenti del puzzle eziopatogenetico, uno spunto per andarci a rileggere la sempre intrigante teoria del Thrifty Genotype!

Più volte nel testo ricorre la parola migrazione e alla luce della purtroppo ormai solita, drammatica, cronaca di questi giorni, mi fa effetto leggere “passaggi diretti dalle coste nordafricane verso il sud della nostra penisola”, come se quella tratta che i nostri progenitori hanno percorso con successo, sicuramente con enormi difficoltà, in fuga da fame, malattie, violenze, condizioni climatiche estreme, sia ancora oggi a distanza di millenni una tratta di disperazione e di morte, che tristemente l'Europa, che sembra aver dimenticato i nobili principi a cui si ispira, non sa affrontare o pensa di risolvere con muri o deviando i flussi di questi disperati. E pensare che una situazione del genere nel V secolo d.C. ha portato alla caduta dell'Impero Romano, ... a quanto pare la storia non insegna!

Passiamo agli articoli originali iniziando con un tema attualissimo come quello della spesa sanitaria per l'autocontrollo e dell'appropriatezza della prescrizione. L'indagine di Carnà osserva il problema, ed

evidenzia difformità. Un punto di partenza fondamentale per capire come intervenire in modo corretto ed efficace.

Vi sono poi due articoli che hanno scelto la lingua inglese, una scelta supportata e apprezzata dal Comitato Editoriale, che ci permette di pensare a un pubblico allargato e a una maggiore valorizzazione dei contributi scientifici. Vitacolonna ci presenta un tema inedito per la nostra rivista, interessante e innovativo: i giochi interattivi che utilizzano le tecnologie dell'intrattenimento per formare o modificare i comportamenti, e che quindi diventano per noi nuovi strumenti di educazione terapeutica. Il simpatico “Gustavo nel pianeta GNAM” è un web game già testato sui nostri ragazzi. Pintaudi ci presenta invece il progetto “Gravidanza Italia” promosso dal Gruppo di studio italiano Diabete e Gravidanza, un progetto che ha come parole chiave: uso dei dispositivi elettronici (inteso nel modo più ampio, dalla telemedicina, alla cartella clinica, ai microinfusori o ai monitoraggi glicemici) e utilizzo degli indicatori per migliorare la qualità della cura.

L'articolo di Grassi è invece dedicato alle complesse interazioni tra variazioni glicemiche nel corso del ciclo mestruale nelle donne con diabete mellito tipo 1 e qualità del sonno. Mi è sembrata particolarmente interessante la possibilità d'identificazione tramite le nuove tecnologie di monitoraggio di pattern “ciclo e donna – specifici”.

Vi segnalo, infine, tra i documenti dei gruppi di studio i risultati del censimento, a cura del Gruppo interassociativo Podopatia diabetica, dei centri che si occupano di piede diabetico in Italia. Non solo uno strumento d'informazione, ma anche di monitoraggio dell'assistenza diabetologica, un dato utile alle nostre Società scientifiche nel dialogo non sempre facile con la politica a livello nazionale e regionale.

Buona lettura.

## Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 2\*

### Generic and biosimilar drugs. Part 2



**A. De Micheli<sup>1</sup>**

alberto\_demicheli@tin.it

#### RIASSUNTO

L'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari determina costi ridotti per lo stato ed i cittadini e può permettere la razionalizzazione della spesa e l'accessibilità per tutti a trattamenti costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario. Per la variabilità dei fenomeni naturali in biologia, in chimica ed in fisica non può esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". Per i farmaci equivalenti il problema è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici differenti cioè il farmaco deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. I limiti di questa essenziale similitudine si possono stabilire con una metodologia statistico-matematica analizzando i risultati di studi ad hoc. Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali l'"essenziale similitudine" e l'equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni. Le agenzie regolatorie internazionali e nazionali hanno stabilito percorsi molto precisi per dimostrare la bioequivalenza ai fini registrativi. La conoscenza di questi processi e dei criteri di valutazione dell'equivalenza è utile al clinico per operare scelte terapeutiche motivate, sicure per il paziente e nel contempo compatibili con le esigenze della razionalizzazione e del controllo della spesa sanitaria.

L'obiettivo di questa breve rassegna è fornire informazioni e riflessioni utili per le scelte ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

**Parole chiave** Farmaci biosimilari, Farmaci generici, Farmaci equivalenti.

<sup>1</sup> Casa di Cura Villa Serena; Residenza San Camillo – Genova.

\* La prima parte è stata pubblicata nel fascicolo 1/2016.

#### SUMMARY

The use of generic and biosimilar drugs limits costs for the state and may allow the rationalization of expenditure and the accessibility for all citizens to expensive treatments with warranty of sustainability for the health service.

For the variability of natural phenomena, in biology, chemistry, physics there cannot be something perfectly equal (identical) to something else, but something is always "essentially similar". For the generic drugs, the problem is that the differences are not such as to determine different therapeutic results, namely the generic drug must be, by definition, therapeutically equivalent to the reference product. The limits of this essential similarity can be established with a mathematical-statistical methodology by analyzing the results of ad hoc studies. For biosimilar medicines, similar to biological drugs whose technological synthesis is very complex and subject to wide variability, the "essential similarity" and therapeutic equivalence require further assessment and clarification. The international and national regulatory agencies have established very precise rules to demonstrate the bioequivalence of a medication that requires a marketing authorization. The knowledge of these processes and of the evaluation criteria of the equivalence is useful to the clinician for therapeutic choices safe for the patient and at the same time compatible with the control of the healthcare spending. The aim of this brief review is to provide information and reflections for the reasoned decisions of the clinician and especially of the diabetologist.

**Key words** Biosimilars, Generic drugs, Drug equivalence.

#### MEDICINALI BIOSIMILARI

L'European Medicines Agency (EMA) ha approvato biosimilari di 6 classi: HGH (Human growth hormo-

ne), Eritropoietina, Granulocyte colony-stimulating factor, Anticorpo monoclonale anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ , FSH (Follicle-stimulating hormone), Insulina glargine<sup>(4)</sup>. È interessante notare come in passato, verisimilmente a motivo delle peculiarità terapeutiche e dei vantaggi clinici delle diverse insuline immesse in successione sul mercato, ma anche delle difficoltà di produzione e sintesi, non siano mai stati commercializzati equivalenti dell'insulina<sup>(2)</sup> (Tabella 1).

Le problematiche sollevate dalla sintesi e immissione in commercio dei farmaci biosimilari sono estremamente complesse e spesso prive di soluzioni univoche e condivise. Le stesse diverse definizioni di farmaco biosimilare date da agenzie o società scientifiche diverse ne sono la testimonianza:

Un biosimilare è un prodotto biologico:

- altamente simile ad un prodotto biologico di riferimento autorizzato negli Stati Uniti d'America, nonostante differenze minori in componenti non attivi clinicamente e per il quale non esiste alcuna differenza clinicamente significativa fra il prodotto biologico replicato ed il prodotto di riferimento in termini di sicurezza, purezza e potenza (FDA, Food and Drug Administration)<sup>(3)</sup>.
- sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento"). Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione (EMA, European Medicine Agency)<sup>(4)</sup>.

- simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco)<sup>(5)</sup>.
- nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso un "comparability exercise" con il prodotto di riferimento commercializzato da un'altra azienda (SIF, Società Italiana di Farmacologia)<sup>(6)</sup>.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stabilisce una precisa distinzione fra farmaco generico "Un farmaco generico è un prodotto farmaceutico, solitamente destinato ad essere intercambiabile con un prodotto innovatore, che è prodotto senza una licenza dalla società innovatrice e commercializzato dopo la data di scadenza del brevetto o altri diritti esclusivi" e farmaco biosimilare "un prodotto bioterapeutico che è simile in termini di qualità, sicurezza ed efficacia ad un prodotto bioterapeutico di riferimento già autorizzato"<sup>(7)</sup>.

I biosimilari non potranno mai essere identici, ma appunto solo simili, agli originali in quanto sono prodotti con processi diversi da quelli dei farmaci di riferimento, poiché i processi di manifattura sono proprietari. Quindi i diversi passi del processo di produzione possono essere molto simili o molto diversi: la scelta della sequenza del DNA, il sistema di espressione creato con l'inserzione del DNA con un vettore nella cellula ospite, la cultura, la produzione della proteina, la sua purificazione, la formulazione farmaceutica<sup>(8)</sup>.

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non

**Tabella 1** Il progresso dell'insulina e dei suoi brevetti<sup>(2)</sup>.

DATI REGISTRATI	PROBLEMA	SOLUZIONE
1921	Produzione industriale	Accordi ricerca/industria
Inizio anni '30	Somministrazioni multiple	Azione prolungata: insulina protamina
1946	Miscibilità delle insuline	Insulina Zinco protamina NPH
Metà anni '50	Maggiori opzioni per l'aggiustamento delle dosi	Insulina lenta senza Zinco
Primi anni '70	Impurità dell'insulina estrattiva, resistenze, allergie	Monocomponenti
Anni '80	Ulteriore purificazione	Insuline umane ricombinanti
1996, 2000, 2004	Insuline più fisiologiche prandiali	Lys-pro, Aspart, Glulisine
2000, 2005	Insuline più fisiologiche basali	Glargine, Levemir
2014	Scade il brevetto di glargine	Insuline biosimilari

sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia. Un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento può, quindi, non soddisfare le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare di differenze attinenti alle materie prime o dei processi di produzione del medicinale biologico di riferimento. Andranno pertanto forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biosimilare con il medicinale biologico di riferimento andranno presentate ulteriori documentazioni analoghe a quelle fornite con i farmaci originali<sup>(9)</sup>. Di particolare rilievo per l'approvazione e l'utilizzo sicuro dei biosimilari è il "comparability exercise" definito come confronto testa a testa di un prodotto bioterapeutico con il prodotto originale autorizzato, con l'obiettivo di stabilire la similarità in qualità, sicurezza ed efficacia. I prodotti devono essere con-

frontati nello stesso studio e con le stesse procedure<sup>(4)</sup>. Il prodotto biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico (nella maggior parte dei casi con studi di Fase III sull'indicazione principale usando hard-endpoints o end-points surrogati). L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia dopo la definizione a priori delle differenze ritenute accettabili cioè non clinicamente rilevanti<sup>(5)</sup>. Il biosimilare si deve dimostrare sovrapponibile a tutti i livelli<sup>(2)</sup>.

Va sottolineato che i diversi farmaci biosimilari sono molto diversi fra loro per caratteristiche farmacologiche ed indicazioni ed utilizzi clinici. Per questo l'EMA ha correttamente deciso di affrontare caso per caso i diversi farmaci biosimilari. Le differenze fra farmaci riguardano: il campo di utilizzo, la possibilità clinica di valutare nel singolo paziente efficacia e sicurezza, il numero e la diversità delle indicazioni, le conoscenze attuali sul meccanismo d'azione, l'immunogenicità del farmaco di riferimento<sup>(2)</sup>.

Le principali caratteristiche differenziali fra farmaci equivalenti e farmaci biosimilari sono sintetizzate nella (Tabella 2)<sup>(10-14)</sup>.

**Tabella 2** Principali caratteristiche differenziali fra farmaci equivalenti e farmaci biosimilari.

FARMACI EQUIVALENTI	FARMACI BIOSIMILARI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copie di piccole molecole</li> <li>• Derivate da processi di produzione chimica</li> <li>• Basso peso molecolare</li> <li>• Struttura nota e semplice</li> <li>• Struttura chimica identica a quella del prodotto in commercio</li> <li>• Stabili a temperatura ambiente</li> <li>• Prodotti omogenei con alta purezza e standard stabiliti</li> <li>• Raramente immunogeni</li> <li>• Non influenzati da lievi cambiamenti dell'ambiente o processo di produzione</li> <li>• Facili da purificare e caratterizzare con metodi analitici</li> <li>• Contaminazioni facili da individuare ed eliminare</li> <li>• Facile definizione della riproducibilità</li> <li>• Somministrati per vie diverse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versioni simili di farmaci biologici</li> <li>• Sintetizzate con biotecnologie da cellule o organismi viventi</li> <li>• Alto peso molecolare</li> <li>• Struttura complessa ed eterogenea</li> <li>• La sequenza di aminoacidi è identica a quella del farmaco di riferimento, ma la differenza dei processi di manifattura dei diversi produttori significa che i biosimilari non possono essere descritti come identici</li> <li>• Instabili, sensibili a calore e a tagli e deformazioni</li> <li>• Prodotti eterogenei difficilmente standardizzabili</li> <li>• Facilmente immunogeni</li> <li>• Altamente suscettibili a cambiamenti dell'ambiente o processo di produzione: ogni passo del processo può causare variazioni del prodotto finale</li> <li>• Difficili da purificare e caratterizzare con metodi analitici</li> <li>• Contaminazioni difficili da individuare ed eliminare</li> <li>• Difficile definizione della riproducibilità</li> <li>• Comunemente parenterali</li> </ul>

## I REQUISITI REGOLATORI

### PER I BIOSIMILARI

I farmaci biosimilari devono dimostrare di avere caratteristiche non cliniche in vivo ed in vitro simili al prodotto di riferimento, non differenze significative nella immunogenicità o nel profilo degli eventi avversi rispetto al prodotto di riferimento, non differenze significative nell'efficacia clinica. Se le caratteristiche fisico chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche sono dimostrate, la necessità di studi di efficacia clinica può essere prodotto-dipendente e discussa con le autorità regolatorie caso per caso. Studi clinici testa a testa per rilevare differenze in efficacia o sicurezza non sono quindi necessari se la biosimilarità è stata sufficientemente dimostrata negli studi non clinici<sup>(15-17)</sup>. In Europa, in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono ritenute necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale (Tabella 3).

In questo contesto generale, l'EMA ha prodotto una linea guida ad hoc<sup>(18)</sup> per l'approvazione delle insuline biosimilari.

Essa prevede come parametri generali per la biosimilarità: struttura primaria, secondaria, terziaria della molecola, sostanze/impurità correlate al

prodotto, interazioni con il recettore dell'insulina e dell'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), induzione di anticorpi. Prevede inoltre studi non clinici comparativi, farmacodinamici, in vitro testa a testa, di legame recettoriale, attività biologica post-recettoriale (autofosforilazione del recettore, attività metabolica: formazione del glicogene, lipogenesi, inibizione della lipolisi, attività mitogenica IGF-I); non sono invece richiesti studi in vivo, non ritenuti più sensibili degli studi in vitro, né tossicologici a dosi ripetute (salvo casi specifici, come introduzione di nuovi eccipienti in casi specifici), né di sicurezza farmacologica, di tossicologia riproduttiva, di carcinogenicità, di tolleranza locale (salvo eccipienti non sperimentati). Sono invece richiesti studi clinici farmacologici: di farmacocinetica con parametri ad hoc per il tipo di insulina e di farmacodinamica, con clamp iperinsulinemico euglicemico, cross-over, doppio cieco, con singole dosi sottocutanee, in pazienti normali normopeso (omogenei ed insulino-sensibili) e diabetici di tipo 1 screenati per C peptide, di durata adeguata al tipo di insulina. Non sono richiesti studi clinici di efficacia, non necessari perché gli endpoints usati abitualmente, come la Hb A1c, non sono sufficientemente sensibili per rilevare differenze clinicamente rilevanti fra due insuline, mentre sono richiesti studi di sicurezza clinica, con focus sull'immunogenicità per il suo impatto sul controllo glicemico, fabbisogno insulinico, sicurezza, ipersensibilità locale e sistemica, in diabetici di tipo 1 o di tipi diversi stratificati, di durata sufficiente (almeno 6 mesi). È inoltre previsto un piano di farmacovigilanza, secondo la legislazione e le linee guida correnti, focalizzato sui rischi ed effetti indesiderati del prodotto di riferimento.

Per l'approvazione della glargine biosimilare è stato eseguito ed è in corso un lungo e complesso "comparability exercise" una parte dei cui risultati sono già stati pubblicati, che include studi preclinici sulla farmacologia e sugli attributi chimici e biofisici oltre a studi di fase 1 e 3 sull'efficacia e la sicurezza, secondo le indicazioni della FDA<sup>(19)</sup> e dell'EMA<sup>(16)</sup>.

La caratterizzazione analitica chimica e biologica (caratteristiche in vitro, affinità recettoriale) ha dimostrato che il farmaco, con sequenza aminoacidica primaria identica, è altamente simile al prodotto originale. Gli studi di fase 1 hanno confermato la similarità della farmacocinetica e della farmacodinamica rispetto alla glargine originale commercializzata nella Unione Europea e negli Stati Uniti d'America<sup>(20)</sup>. Negli studi di fase 3 sono state raffrontate la sicurezza e l'efficacia del biosimilare in due studi di non inferiorità, prospettici, paralleli, in aperto nel

**Tabella 3** Requisiti regolatori generali per i farmaci biosimilari (EMA, FDA<sup>(15-17)</sup>).

DESCRIZIONE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caratteristiche non cliniche in vivo ed in vitro simili al prodotto di riferimento</li> <li>• Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche simili al prodotto di riferimento</li> <li>• Non differenze significative nella immunogenicità o nel profilo degli eventi avversi rispetto al prodotto di riferimento</li> <li>• Non differenze significative nell'efficacia clinica</li> <li>• Se le caratteristiche fisico chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche sono dimostrate la necessità di studi di efficacia clinica può essere prodotto-dipendente e discussa con le autorità regolatorie caso per caso</li> </ul>

diabete tipo 1 (ELEMENT 1)<sup>(21)</sup> ed in doppio cieco nel tipo 2 (ELEMENT 2)<sup>(22)</sup>. Il profilo di immunogenicità ed i possibili effetti sui risultati clinici della glargine biosimilare rispetto al prodotto di riferimento sono stati studiati in diabetici di tipo 1 e 2<sup>(23)</sup> in due studi randomizzati controllati. Non si sono osservate differenze significative negli anticorpi anti insulina, negli anticorpi anti insulina glargine e nella incidenza di TEAR (treatment-emergent antibody response), compresi i pazienti insulin-naïve. I livelli di anticorpi anti insulina sono stati bassi in entrambi i gruppi (<5%) e, come i TEAR, non associati ad esiti clinici di efficacia o sicurezza.

Tutti questi dati devono avere una valutazione complessiva<sup>(24)</sup> e potranno essere eventualmente suffragati da altri studi su ulteriori aspetti clinici e metabolici specifici<sup>(25)</sup> nella definizione più accurata possibile della biosimilarità clinica della glargine biosimilare.

## ESTRAPOLAZIONE DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. Secondo le direttive dell'EMA l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione e, solo caso per caso, sono possibili estrapolazioni sulla base dell'esperienza clinica, dei dati della letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni e, comunque, delle prove scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita e in conformità ad opportune giustificazioni<sup>(26)</sup>.

## INTERCAMBIABILITÀ E SOSTITUIBILITÀ DEI FARMACI BIOSIMILARI

Ancora più complessa e delicata è la problematica della intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari.

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica di sostituire un farmaco con un altro equivalente (che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico) in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore<sup>(27)</sup>. Secondo la definizione dell'OMS, infatti, è prodotto farmaceutico intercambiabile: "un

prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica"<sup>(28)</sup>.

La sostituibilità è la pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio sanitario, l'assicuratore o il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

La sostituibilità (sostituzione) automatica da parte dei farmacisti si riferisce quindi alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore. Si possono distinguere la sostituibilità primaria, definita come pratica del medico di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare o equivalente anziché con il prodotto originatore di riferimento e la sostituibilità secondaria, pratica del medico e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare<sup>(5)</sup>.

La sostituibilità automatica dei biosimilari è problema estremamente delicato e controverso. Negli Stati Uniti d'America anche il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico prescrittore, poiché la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento è stabilita da una commissione della FDA sulla base della documentazione presentata rispondente a specifici criteri definiti a priori, come studi di crossover con multiple commutazioni in un appropriato periodo di tempo. Pertanto non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso<sup>(29)</sup>.

La legislazione europea ha lasciato alle singole Autorità nazionali competenti degli stati autonomia decisionale e legislativa in materia. Infatti le raccomandazioni dell'EMA non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e affermano che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale da impiegare, di riferimento o biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato. In Italia la posizione dell'AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica e pertanto la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferi-

mento o con un biosimilare è una decisione clinica affidata soltanto al medico specialista prescrittore. Tuttavia l'AIFA considera che i biosimilari siano da preferire per il trattamento dei soggetti "naïve" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo) qualora costituiscano un vantaggio economico<sup>(5)</sup>. In questa prospettiva assume rilievo il concetto di switching (tradotto letteralmente commutazione) cioè la decisione del medico di prescrivere un biosimilare in sostituzione del prodotto innovatore<sup>(30)</sup>.

Un contributo alla riflessione su questa problematica è dato dalla esperienza ormai lunga con i biosimilari dell'epoetina alfa, utilizzata cronicamente in ambito nefrologico. Nella opinione della Società Italiana di farmacologia (SIF) l'affermazione che i biosimilari dell'epoetina alfa debbano essere utilizzati solo nei pazienti naïve potrebbe essere limitativa ed è auspicato che si apra un dibattito per valutare la possibilità di modifiche della posizione della comunità scientifica in questo ambito; ciò non significa ledere il diritto del paziente alla continuità terapeutica o aprire alla possibilità di switch multipli, le cui conseguenze cliniche al momento non sono conosciute. A sostegno della sua posizione la SIF riporta queste argomentazioni: la presenza negli studi clinici registrati delle epoetine di valutazioni su switch tra farmaco di riferimento e biosimilare e viceversa; la presenza in scheda tecnica delle epoetine medium- e long-acting di fattori di conversione tra epoetine short-acting e medium- e long-acting; l'esistenza di una review della letteratura sugli effetti dello switch tra prodotto di riferimento e biosimilare; la presenza in letteratura di dimostrazioni che lo switch tra epoetine è più comune di quanto immaginato e riguarda non solo lo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare (o viceversa) ma anche, soprattutto, lo switch tra differenti prodotti di riferimento; l'assenza di rationale scientifico per ritenere che lo switch tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo switch tra farmaco di riferimento e biosimilare; l'assenza di evidenze scientifiche che suggeriscano l'aumentata presenza di effetti collaterali o la ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai prodotti di riferimento<sup>(5)</sup>.

Certamente le problematiche suscitate dalla sostituibilità dell'insulina, per le caratteristiche intrinseche del farmaco e la sua azione su un parametro a variazione continua con immediato impatto clinico come la glicemia, sono diverse e più complesse e necessitano di evidenze ad hoc.

Tuttavia in questa prospettiva una recente determinazione di AIFA<sup>(31)</sup> chiarisce che per i farmaci biosimilari l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Infatti la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapposibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

In questa prospettiva resta al momento ferma la non sostituibilità automatica del farmaco originale con il biosimilare da parte del farmacista ma si apre la possibilità per gare di acquisto che contrappongano il farmaco originale al biosimilare, garantito nella sua assoluta equivalenza dal complesso "esercizio di comparabilità" verificato da EMA<sup>(32)</sup>. In questi contesti il medico è garantito da un ente certificatore sulla appropriatezza di una sostituzione dell'originale con il biosimilare anche in persone già in trattamento e potrà comunque prescrivere l'originale in caso di comprovata inappropriata del biosimilare nel singolo soggetto, corredando la prescrizione con una certificazione ad hoc.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I vantaggi dell'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari possono essere molteplici: costi ridotti per stato e cittadini (equivalenti -80%, biosimilari -10/-40%), attraverso l'innescio di meccanismi virtuosi di competitività, aumento delle opzioni terapeutiche per i pazienti, i prescrittori, i terzi paganti, accessibilità per tutti i cittadini a trattamenti anche costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario, uso razionale e migliore delle risorse con la possibilità di destinarle al sostegno dell'innovazione terapeutica laddove essa risolve problematiche prima irrisolte. A fronte di questi vantaggi, di grande rilievo sociale ed economico, immediato e futuro, esistono problemi e dubbi per il clinico, specificamente per i farmaci biosimilari (molecole complesse e prodotte con tecniche sofisticate e costose) quali la definizione dell'equivalenza per i diversi biosimilari, la necessità di chiarezza sul grado di equivalenza o similitudine

(la farmacocinetica e la farmacodinamica, la dimostrazione di efficacia, la possibilità di effetti collaterali, l'immunogenicità), le problematiche dell'intercambiabilità, la reputazione di farmaci biologici alternativi prodotti in nazioni con regolamenti meno rigorosi rispetto ad Europa e Stati Uniti d'America<sup>(33)</sup>. La complessità e la mancanza di certezza su queste problematiche è confermata dalla disomogeneità dei regolamenti anche fra Unione Europea e Stati Uniti d'America e dalla necessità di esercizi di comparabilità ad hoc per i singoli farmaci biologici. La presenza di regole chiare e controlli sostenuti nel tempo da parte delle autorità, il rigore scientifico nella valutazione dell'equivalenza delle singole molecole, ognuna con problematiche specifiche, l'informazione rivolta ai medici ed ai cittadini corretta e scevra da influenze di interessi economici per qualsiasi parte, una cultura critica scientifica ed economico-organizzativa crescente fra i medici, potranno favorire un inserimento nel mercato dei farmaci biosimilari, anche in campo diabetologico, capace di favorire l'utilizzo appropriato delle risorse, purtroppo scarse e da distribuire fra le esigenze di salute crescenti ed eterogenee di tutta la popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. European public assessment reports. <http://goo.gl/x8LP6Z>.
2. Greene JA, Riggs KR. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *N Engl J Med* 372:1171-5, 2015.
3. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. FDA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/FDA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
4. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. EMA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
5. Agenzia Italiana del Farmaco – Position Paper sui Farmaci Biosimilari 28/05/2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>.
6. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: workingpaper. [http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2015/sif\\_quaderni\\_39\\_mar15.pdf](http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2015/sif_quaderni_39_mar15.pdf), 2014.
7. WHO definitions of biosimilars, Gabionline, <http://gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-definitions-of-biosimilars>.
8. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 21(S5):4-8, 2006.
9. Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011.
10. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 1:1-11, 2011.
11. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 14:989-96, 2012.
12. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 19(3):411-9, 2008.
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/05/WC500127960.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf).
14. US Food and Drug Administration. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>.
15. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.
16. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf).
17. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165988.pdf).
18. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf). 26 February 2015.
19. FDA. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. "Approaches to developing and assessing evidence to demonstrate biosimilarity", p6, 1st para, "Functional assays", p10, 1st para, and p7, 3rd para, "Human pharmacology data", p13, 1st para, "Clinical immunogenicity assessment", p14, 1st para, "Clinical study design issues", p17, 2nd para, and "Clinical safety and effectiveness data", p16, 2nd para and bullets 1-5. February 2012.
20. Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care* 38:2226-33, 2015.
21. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 17:726-33, 2015.
22. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 17:734-41, 2015.
23. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab* Oct 5, 2015. doi: 10.1111/dom.12584. [Epub ahead of print].

24. Home P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biosimilar Insulins: Is Clamp Technology Fit for Purpose? *Diabetes Care* 38:2234-6, 2015.
25. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. How to accurately establish pharmacokinetics/pharmacodynamics of long-acting insulins in humans: relevance to biosimilar insulins. *Diabetes Care* 38:2237-40, 2015.
26. European Medicines Agency Pre-authorization Evaluation of Medicines for Human Use Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf).
27. European Generic Medicines Association, EGA, (EFPIA-EBE/Europa-BIO) <http://www.egagenerics.com/>.
28. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
29. Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b.
30. Davis GC, Beals JM, Johnson C, Mayer MH, Meiklejohn BI, Mitlak BH, Roth JL, Towns JK, Veenhuizen M. Recommendations regarding technical standards for follow-on biologics: comparability, similarity, interchangeability. *Curr Med Res Opin* 25:1655-61, 2009.
31. AIFA determinazione 458/216: Riforma della determinazione recante "procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 (disposizioni urgenti per la Revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario. Convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i.". Scaricabile da <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4823424.pdf>.
32. Regione Piemonte, Direzione Sanità Settore Assistenza farmaceutica integrativa e protesica. Circolare del 3/05/2016 avente per oggetto: Prescrizione ed erogazione di medicinali in distribuzione in nome e per conto (DPC) a seguito dell'espletamento della gara regionale.
33. Rotenstein LS, Ran N, Shivers JP, Yarchoan M, Close KL. Opportunities and challenges for biosimilars: what's on the horizon in the global insulin market. *Clin Diabetes* 30:138-50, 2012.

# Paleodieta mediterranea e rivoluzione agricola

## Mediterranean paleodiet and agricultural revolution



**F. Gregorio<sup>1</sup>, N. Musacchio<sup>2</sup>, D. Gregorio<sup>3</sup>, L. Richiardi<sup>4</sup>**

franco.gregorio@sanita.marche.it

### RIASSUNTO

I Sapiens comparvero nel Centro Africa in pieno Paleolitico ma solo 50-40.000 anni fa iniziarono i primi consistenti passaggi verso il nostro continente. Qui si diffusero sia lungo le coste mediterranee sia nelle aree più fredde dell'Europa continentale. Erano tutti cacciatori-raccoglitori ma con pattern alimentari diversi a seconda delle condizioni geoclimatiche. Nelle gelide foreste del Centro Europa la caccia era prevalente per la sussistenza. Non sempre andava però a buon fine e si calcola che in media avesse successo ogni 3-4 giorni. Negli intervalli la (scarsa) alimentazione era assicurata dagli organi sotterranei delle piante, tutti ricchi di amido (radici, bulbi, tuberi, cormi etc.). Ciò garantiva al cacciatore un apporto di carboidrati pari ad almeno il 40% delle calorie giornaliere totali.

Nell'area mediterranea il clima più mite consentiva una minor dipendenza dalla caccia grazie ad una maggiore disponibilità di frutti, semi, erbacee che si aggiungeva a quanto veniva estratto da sottoterra. Inoltre erano disponibili anche risorse marine (moluschi, crostacei, tartarughe e piccoli pesci) tutti cibi ad elevato valore nutrizionale.

In conclusione l'alimentazione dei nostri progenitori paleolitici non si è mai basata esclusivamente sulla carne di animali uccisi, consumata ogni giorno e ad ogni pasto (come una facile iconografia è solita ancor'oggi rappresentare). Perfino nelle gelide aree centroeuropee la loro alimentazione, sebbene prevalentemente carnea, ha sempre incluso una quota consistente di carboidrati. Ancora più limitato era il consumo di carne lungo le coste del Mediterraneo,

spesso sostituito e/o integrato da quello di pesce e frutti di mare. L'assunzione di vegetali, semi, frutti (anche oleosi) era alta e garantiva un costante apporto carboidrati (complessi), sali minerali, vitamine e fibre. L'attività fisica era (ovviamente) quotidiana e intensa.

A ben vedere erano già presenti tutte le caratteristiche fondamentali che oggi rappresentiamo nella "piramide alimentare".

La successiva "rivoluzione neolitica" ha ulteriormente accentuato le antiche differenze fra l'alimentazione delle popolazioni costiere, a più spiccata vocazione agricola (cosiddetta dieta mediterranea) e quella dell'Europa continentale, maggiormente dedicate all'allevamento (cosiddetta dieta celtica).

**Parole chiave** Paleodieta, Dieta mediterranea, Evoluzione Homo.

### SUMMARY

Homo sapiens appeared in Central Africa during the Paleolithic, but the first significant migrations to our continent only started 50-40.000 years ago. The species, which spread both along the Mediterranean coasts and in the coldest areas of continental Europe, consisted of hunter-gatherers with different dietary patterns depending on the geo-climatic conditions. In the icy forests of Central Europe hunting was prevailing for subsistence. However, it was not always successful and it is estimated that on average it was fruitful every 3-4 days. During intervals, (poor) nutrition was provided by starch-rich underground storage organs (roots, bulbs, tubers, corms etc.). This ensured carbohydrate intake for the hunter of at least 40% of total daily caloric intake.

In the Mediterranean area the milder climate allowed decreased dependence on hunting, thanks to the greater availability of fruits, seeds and grasses added to what was extracted from underground. Aquatic

<sup>1</sup> SSD di Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASUR Marche, AV2, Fabriano (AN).

<sup>2</sup> Presidente Nazionale A.M.D.

<sup>3</sup> Dottore in Scienze Tecniche Psicologiche dei Processi Mentali, Perugia.

<sup>4</sup> Specialista Ambulatoriale SSD ASL-TO1, Presidio Valdesse, Torino.

resource (mollusks, crustaceans, turtles and small fish), all of which are high nutritional value foods, were also available.

In conclusion, the diet of our Paleolithic ancestors was never exclusively based on meat of hunted animals, eaten every day and at every meal (as some superficial iconography still represents today). Even in the icy areas of Central Europe their diet, albeit mainly based on meat, always included a significant portion of carbohydrates. Meat consumption was even more limited along the Mediterranean coasts, often replaced by and/or supplemented with fish and seafood. The intake of vegetables, seeds and fruits (also oil ones) was large and ensured constant intake of carbohydrates (complex), minerals, vitamins and fibers. Physical activity was (obviously) daily and intense. As one can see, all the fundamental characteristics of today “food pyramid” were already present.

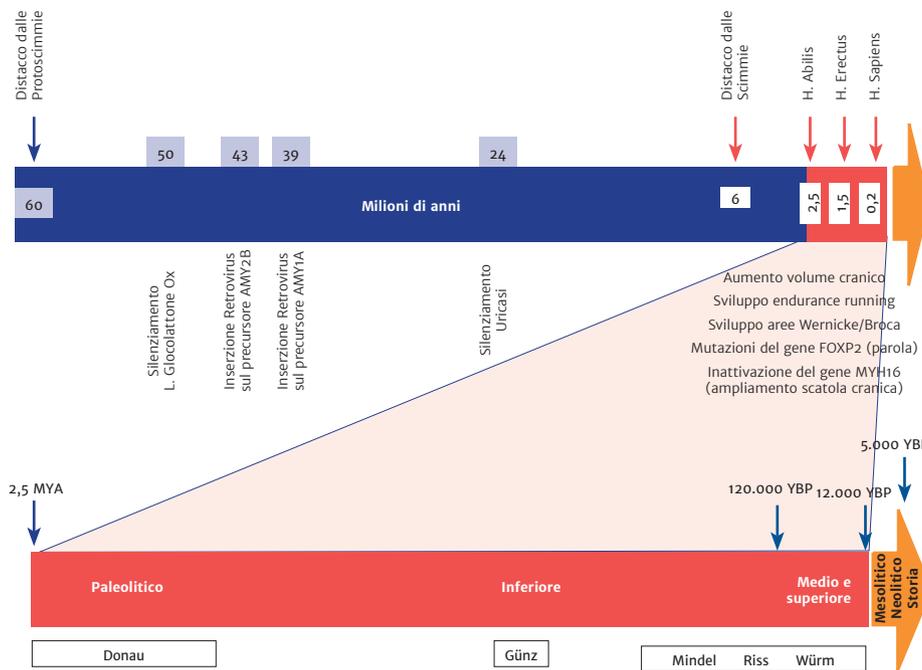
The subsequent “Neolithic revolution” further accentuated the old differences between the diet of coastal populations, that remained mainly farmers (so-called Mediterranean diet), and continental people ones, that become mostly breeders (so-called Celtic diet).

**Key words** Paleodiet, Mediterranean diet, Human evolution.

**INTRODUZIONE**

Ci siamo occupati altrove delle pressioni selettive che hanno plasmato il genoma umano nel corso della protostoria: si rimanda alla figura 1 per un sintetico richiamo<sup>(1-4)</sup>. Qui ci limiteremo ad un breve ma importante periodo della nostra evoluzione (Paleolitico e Mesolitico) fermandoci al ridosso della storia, generalmente fatta coincidere con la nascita della scrittura 5.000 YBP (years before present). Anzi restringeremo ulteriormente il periodo limitandoci al Paleolitico Superiore (35.000-10.000 YBP) e facendo solo cenni limitati al Paleolitico Medio (100.000-35.000 YBP). Infine alcune precisazioni. Ipotizziamo come corretta l’ipotesi dell’Eva Africana e dell’Out of Africa. Accettiamo anche l’ipotesi di uno Spread-out di Sapiens dall’Africa ad ondate successive ma comunque verificatesi prevalentemente nel corso del Paleolitico Medio e Superiore.

Faremo riferimento all’area mediterranea/europea e ci occuperemo prevalentemente del Sapiens Sapiens. Occorre però ricordare che quando i Sapiens moderni giunsero in Europa vi incontrarono almeno altre tre specie di ominidi con cui si sono incrociati e del cui incrocio conserviamo ancora tracce genetiche: il Sapiens Neanderthalensis, il Sapiens Denisoviano e gli ultimi esemplari di Erectus/Heidelbergensis.



**Figura 1** Schema riassuntivo della linea evolutiva del genere Homo: le fasi iniziali sono state estremamente lente mentre è evidente la progressiva accelerazione a partire dal paleolitico. È probabile che le condizioni climatiche particolarmente dure (inacidimento del Sahara e glaciazioni) abbiano spinto sull’acceleratore della selezione naturale.

Il lettore abituale di questa rivista si sarà già reso conto che la metodologia di ricerca e la terminologia utilizzate differiscono dal lessico al quale è abituato. Riteniamo quindi opportuna questa breve nota come introduzione alla materia ed alla metodologia seguita in campo antropologico.

L'**antropologia** (dal greco ἄνθρωπος, "uomo", e λόγος, "discorso, studio") è, in generale, la disciplina che studia l'essere umano, considerato sia come soggetto o individuo, sia come membro di comunità (Treccani). L'antropologia fisica, che si è andata distinguendo nettamente dall'antropologia culturale solo alla fine del 19° secolo, è quel settore delle scienze biologiche che studia l'uomo dal punto di vista naturalistico (come appartenente a un particolare gruppo zoologico, la specie *Homo sapiens*, dell'ordine dei Primati), prendendone in esame i caratteri fisici, variabili in relazione all'ambiente, all'eredità, all'età, al sesso, ai tipi costituzionali e razziali, alla distribuzione geografica e alle diverse epoche.

La branca che si occupa delle epoche più antiche è la **paleoantropologia** che si basa sullo studio di resti umani (principalmente denti e ossa) di epoca preistorica, protostorica e antica, allo scopo di evidenziare le malattie da cui l'uomo è stato colpito nel corso della sua storia. Dall'esame (macroscopico, microscopico, radiografico) di questi materiali è possibile risalire alle abitudini di vita nelle varie epoche, alle condizioni ambientali, ai traumi che si verificavano con maggior frequenza. Il tipo e il grado di usura dentaria (rilevabile per mezzo del microscopio a scansione) e i segni di parodontosi permettono, per esempio, di riconoscere il tipo di masticazione legato alle abitudini alimentari sviluppate in contesti paleoambientali specifici, ricostruibili con analisi di paleobotanica, paleozoologia, paleoclimatologia e della natura del terreno.

Negli ultimi decenni si è aperto un nuovo capitolo dell'antropologia, quello dell'antropologia molecolare, che studia la variabilità direttamente a livello dei polimorfismi del DNA nucleare e di quello mitocondriale, grazie a tecniche sempre più selettive. Questo tipo di ricerca si avvale di tre filoni differenti.

L'analisi del DNA mitocondriale, una ricerca di tipo matrilineare che basandosi sulla tecnica dell'orologio molecolare, mette in correlazione il passare del tempo con la deriva genetica osservata (alla ricerca di una EVA primordiale). L'analisi degli aplogruppi del DNA del cromosoma Y (trasmissione di tipo patrilineare ovvero di un Adamo ancestrale) risulta molto utile nello studio delle migrazioni umane e nella tracciabilità genetica dei loro percorsi. I Subclade rappresentano dei sottogruppi sia riferiti al DNA mitocondriale che agli Aplogruppi Y per una miglior definizione classificativa.

La tracciabilità evolutiva viene rilevata anche da una terza caratteristica, quella dell'evoluzione dell'immunità innata espressa dai Toll-like receptors che rappresentano un formidabile sistema classificativo in senso evolutivo.

Da questi studi derivano le moderne ipotesi evolutive dell'Eva africana ovvero dell'Africa come culla del genere umano, non necessariamente inteso come antenato comune (la razza umana viene vista come un cespuglio piuttosto che come un albero) e quella dello spread out of Africa di *Homo Sapiens* ovvero delle migrazioni a più riprese verso gli altri continenti.

Un'ultima precisazione riguardo alle datazioni. Con anni *prima del (tempo) presente*, in inglese *before present* (BP), s'intende una "scala del tempo" usata in **archeologia**, **geologia**, e altre **discipline scientifiche** per specificare quando accaddero gli eventi nel passato. Invece di usare la datazione a.C.-d.C., si misura la distanza di un evento direttamente da oggi. Poiché il "tempo presente" muta continuamente, si è adottata la convenzione di fissare l'anno 1950 come punto di partenza della scala (di un'era, o periodo o epoca). Per esempio, 1600 "BP" significa 1600 anni prima del 1950, vale a dire, nell'anno 350 d.C.

Nel nostro patrimonio genetico la quota neandertaliana e denisoviana è piuttosto scarsa (1-6% totale) suggerendo che gli incroci siano stati limitati. Non sono stati però influenti<sup>(5)</sup>. Infatti sequenze genetiche neandertaliane sono state ritrovate in alcuni geni che codificano per i Toll-Like Receptors (TLR, precisamente a carico dei TLR1, TLR6 e TLR10) considerati fra i principali responsabili dell'immunità innata nell'uomo. Negli europei sono state identificate

evidenti eredità neandertaliane nei geni coinvolti nel metabolismo lipidico mentre nei tibetani è stata riscontrata un'insolita variante devisioniana dell'EPAS1 in grado di ottimizzare il metabolismo in condizioni di scarsità d'ossigeno.

Questi cenni servono solo a sottolineare che la situazione genetico-evolutiva dei nostri progenitori paleolitici è estremamente più complicata e intrecciata rispetto a quanto si ritenesse in passato.

## IL PALEOLITICO: GLACIAZIONI E CACCIATORI-RACCOGLITORI

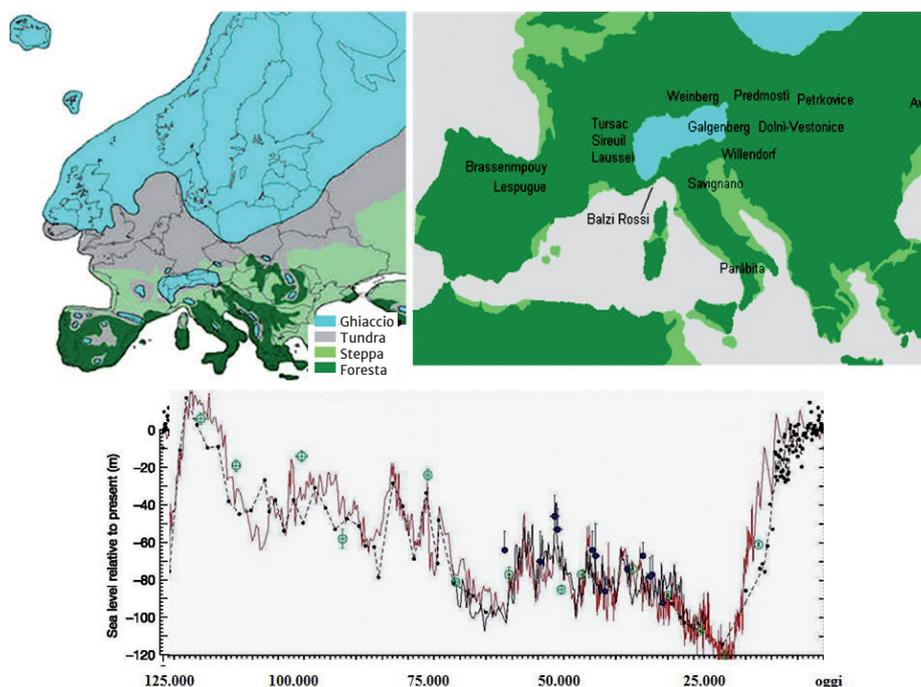
Il Paleolitico (2,5 milioni-10.000 YBP, coincidente con l'era geologica del Pleistocene) è il periodo delle grandi glaciazioni. La prima (Donau) fu drammatica: determinò un'ampia copertura delle calotte glaciali (che giunsero a superare le Alpi) e fu anche lunghissima (durò mezzo milione di anni). Il Paleolitico Medio e Superiore corrispondono sostanzialmente all'ultima glaciazione (Würm) che fu meno estesa, più breve (110.000-12.000 YBP) e intervallata da periodi relativamente miti (Figura 2). L'ultimo massimo glaciale si verificò intorno ai 20.000 YBP.

I Sapiens Sapiens comparvero nell'Africa centrale e nel Corno d'Africa (circa 150.000 YBP) e si espansero progressivamente attraverso il Sahara (allora verdeggiante) verso il Nord Africa, la penisola arabica. Questa fase fu lenta e non ci furono consistenti passaggi verso l'Europa per almeno 80.000 anni. I primi attraversamenti importanti iniziarono circa 50-40.000 YBP e seguirono due vie principali. Ad Est seguirono la rotta balcanica (attraverso il Bosforo) oppure la rotta ponto-caspica (il Mar Caspio era allora un piccolo lago), ad Ovest attraversarono lo stretto di Gibilterra. È probabile che si verificarono

anche passaggi diretti dalle coste nordafricane verso il sud della nostra penisola sfruttando isolotti allora presenti nel canale di Sicilia la cui profondità era inferiore (di almeno 100 metri) rispetto all'attuale per grande quantità di acqua sequestrata nelle calotte glaciali. La recente scoperta di un monolite di 8 metri e risalente a 40.000YBP, a metà strada fra Pantelleria e la Tunisia, conferma l'esistenza di affioramenti durante il periodo glaciale (Figura 2).

L'insieme di queste migrazioni andò a costituire la base della popolazione dei Sapiens europei: i Cro-Magnon (così chiamati dal riparo sottoroccia di Cro-Magnon in Dordogna dove nel 1868 furono rinvenuti i primi scheletri). La loro presenza è documentata un po' ovunque per tutto il Paleolitico superiore, con particolare frequenza in Spagna e lungo le coste italo-francesi. Furono i creatori di una cultura, l'Aurignaziano, che ha lasciato splendide testimonianze artistiche. Ricordiamo le grotte di Altamira, di Chauvet, di Lascaux, la grotta (oggi) sommersa di Cosquer, quelle liguri di Grimaldi e dei Balzi Rossi.

Negli ultimi anni i dati degli archeologi si sono arricchiti di una nuova, straordinaria fonte di informazione: lo studio degli aplogruppi del DNA. Quelli più utilizzati sono gli aplogruppi del cromosoma Y utili a tracciare le discendenze di linea paterna. Gli aplogruppi hanno consentito di definire meglio l'albero genealogico del



**Figura 2** L'Europa durante il Paleolitico. In alto a sinistra: situazione geoclimatica. In alto a destra: terre emerse attuali (verde scuro) e durante il Paleolitico (verde chiaro) (da Ref. 7, modificata). In basso: altezza del livello del mare da 125.000 anni fa ad oggi. Si noti che al massimo glaciale, circa ventimila anni fa, corrisponde il minimo della profondità marina (da Siddall M. et al. Nature 423:853, 2003, modificata).

Sapiens e la mappa dei suoi spostamenti/migrazioni. Ci limiteremo a cenni brevissimi e limitati ai principali Y-aplogruppi europei<sup>(6,7)</sup> (Figura 3).

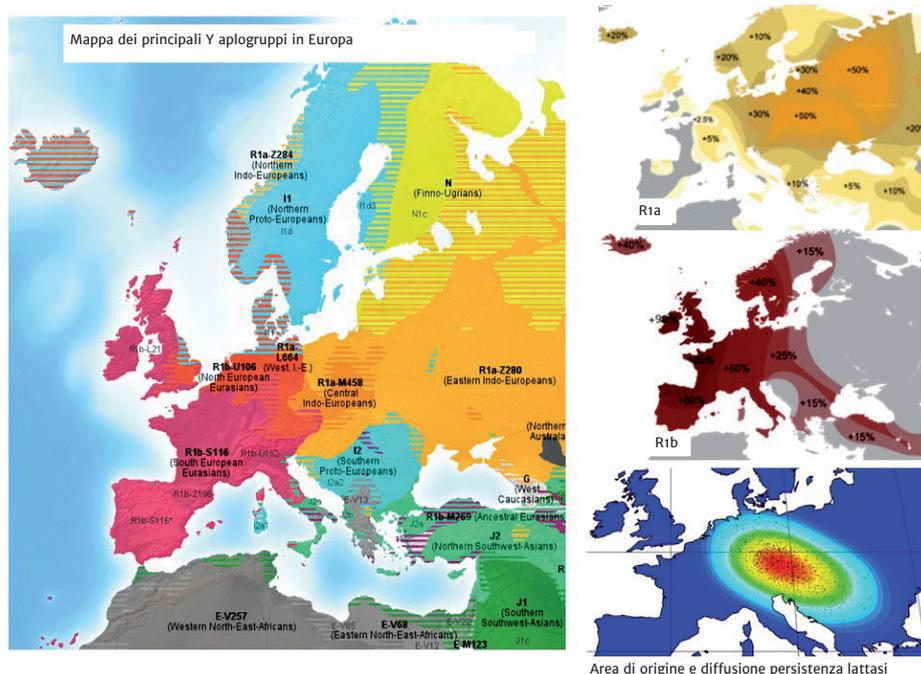
L'aplogruppo IJ entrò in Europa dalla penisola araba attraverso il Bosforo circa 40.000 YBP, in pieno periodo glaciale. Durante i massimi glaciali si fermò in "nicchie climatiche" nel sud dei Balcani per alcune migliaia di anni. In questo periodo, circa 30-25.000 YBP, si sviluppò l'aplogruppo I, il più antico aplogruppo europeo e probabilmente l'unico ad essersi sviluppato nel nostro continente. I Cro-Magnon appartengono (prevalentemente) a questo aplogruppo. Già nel corso del paleolitico superiore una subclade (I2) si espanse progressivamente sia verso ovest (lungo le coste italiane e in Sardegna) sia verso Est (fino all'attuale Ucraina). Successivamente un'altra subclade (I1) seguì invece il ritiro dei ghiacci spostandosi sempre più a Nord, fino alla costa baltica e alla penisola scandinava. Oggi in Sardegna l'aplogruppo I rappresenta circa il 38% della popolazione determinando una sorprendente affinità genetica con le popolazioni scandinave a cui potrebbe non essere estranea la comune elevata prevalenza del diabete tipo 1.

L'aplogruppo R originò nel Sud della Siberia, tra Kazakistan e Mongolia, circa 25.000YBP. Gli individui R erano principalmente cacciatori di mammoth. Durante l'ultimo massimo glaciale si rifugiarono in "nicchie climatiche" della pianura ponto-caspica

(subclade R1a) e di nuovo nell'area balcanica (subclade R1b). Alla fine del paleolitico la subclade R1a si spostò verso le steppe euro-asiatiche e quindi verso il Pakistan e l'India (indo-ari) mentre la subclade R1b occupò progressivamente l'Europa. L'aplogruppo R rappresenta nel suo insieme il substrato genetico di quello che i glottologi avevano già identificato da tempo: gli indo-europei<sup>(6,7)</sup>.

Indipendentemente dall'aplogruppo di appartenenza, tutti i Sapiens presenti in Europa, erano cacciatori-raccoglitori e la caccia era indubbiamente fondamentale per la loro sussistenza. Tuttavia l'immagine del cacciatore preistorico sempre intento a divorare le carni degli animali abbattuti deve essere ridimensionata e alcune precisazioni si impongono.

1) Se ancora oggi, nel "villaggio globale", l'alimentazione risente profondamente delle condizioni geoclimatiche locali è presumibile che le differenze alimentari fra le diverse comunità nell'età della pietra dovessero essere ancora più ampie. Studi condotti su gruppi di cacciatori raccoglitori contemporanei hanno confermato la (prevedibile) grande varietà del pattern alimentare<sup>(8)</sup>. In genere con l'aumento della latitudine si osserva una progressiva riduzione dell'apporto di carboidrati e un parallelo incremento di calorie da fonti proteiche<sup>(8,9)</sup>. Si va dal 13% di apporto proteico dei Tarahumara negli altopiani messicani della Sierra Madre al 20% degli Hadza della Tanzania fino al 45%

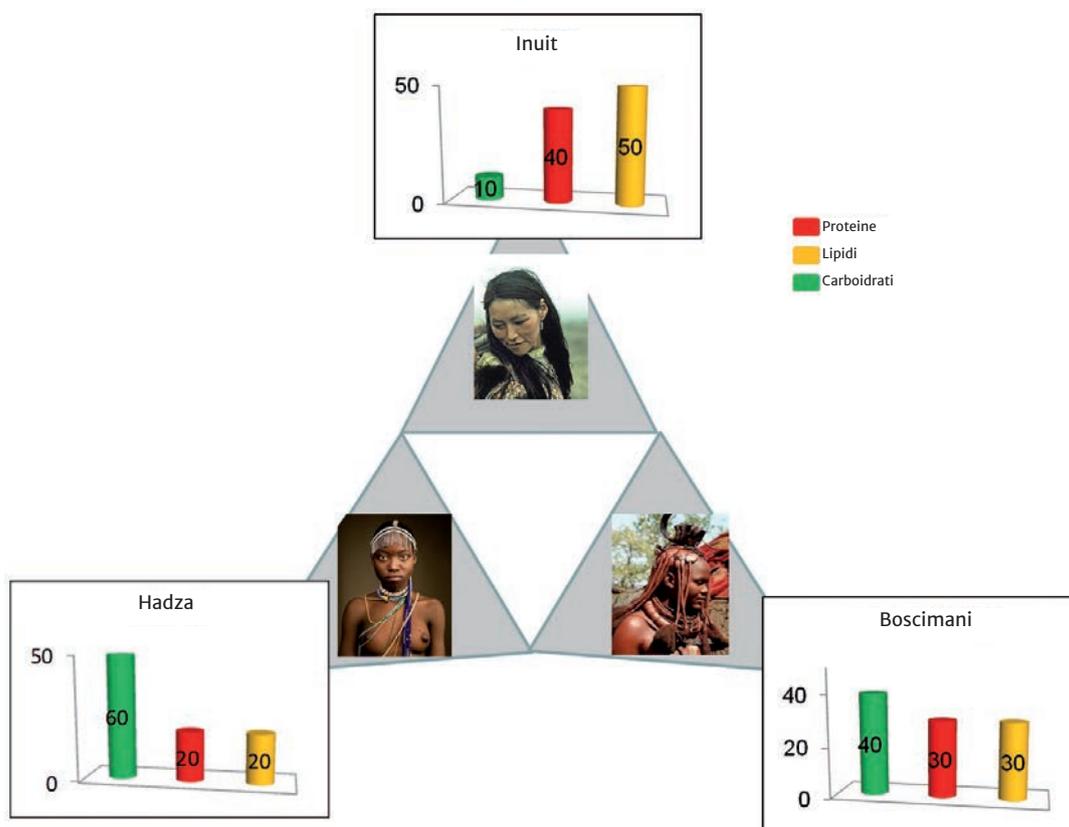


**Figura 3** A sinistra: principali Y-aplogruppi in Europa. A destra: l'area della massima prevalenza di "persistenza della lattasi", che rappresenta verosimilmente anche quella dove si è originata la mutazione, ricalca chiaramente l'area di distribuzione dell'aplogruppo R1 (R1a e R1b). (da Ref. 7, modificata).

degli Inuit dell'Alaska (che superano il limite di tossicità proteica compreso fra il 35% e il 40% dell'apporto energetico totale) (Figura 4). Certamente è improprio considerare le tribù odierne di cacciatori-raccoglitori alla stregua di "fossili viventi" ma è comunque probabile che anche nel corso del paleolitico esistessero simili differenze nel pattern alimentare. Attorno ai laghi e lungo le coste mediterranee il clima più mite consentiva anche la raccolta di frutta, semi, piante e insetti edibili. Inoltre il livello nutrizionale era più elevato grazie la disponibilità di molluschi, crostacei, tartarughe, piccoli pesci, tutti ricchissimi di quegli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) che si ritiene abbiano costituito una delle principali chiavi evolutive nello sviluppo cerebrale dei Sapiens<sup>(10)</sup>. Al contrario in condizioni climatiche estreme, quali dovevano essere quelle presenti nell'Europa continentale durante il periodo glaciale, in ambienti di conifere/taiga/tundra (Figura 2), il principale apporto calorico derivava necessariamente dalla caccia. In tale situazione le proteine e i lipidi finivano con il fornire rispettivamente il 35% e il 25% delle calorie totali. Ai

fanatici della "Paleo Diet" (o "Stone Age Diet" o "Caveman Diet" o "Paleozone") occorre però ricordare che la selvaggina di cui si cibavano i nostri progenitori aveva caratteristiche nutrizionali lontanissime da quelle di un odierno animale d'allevamento. Le concentrazioni di potassio erano cinque volte maggiori, il contenuto in grassi tre volte inferiore, gli acidi grassi saturi intorno al 5-7% (oggi sono al 11-12%), i grassi trans praticamente assenti e il rapporto omega6/omega3 era intorno a 1 (oggi è di 10-15). Tutto ciò rendeva non aterogena un'alimentazione che pure era basalmente iperlipidica<sup>(1-3,11)</sup>. Oggi una dieta di questo tipo è assolutamente impossibile, irrealizzabile e pertanto improponibile.

2) Certamente i Sapiens erano temibili cacciatori ma le loro armi erano primitive, gli altri predatori/competitori pericolosi, le prede grandi e veloci. Pertanto le loro cacce non sempre avevano successo: mediamente andavano a buon fine una volta ogni 2-4 giorni, con intervalli spesso assai più lunghi. Negli intervalli fra le cacce si dovevano perciò accontentare di quel (poco) che raccoglievano intorno, costretti ad



**Figura 4** Differenti condizioni geoclimatiche condizionano differenti pattern alimentari nelle tribù di cacciatori raccoglitori contemporanee. In condizioni estreme come per i Boscimani-San nel deserto del Kalahari o per gli Inuit nell'Alaska (chiamati dagli Algonchini "Eschimesi" che significa "mangiatori di carne cruda") l'alimentazione è ricca di proteine e lipidi perchè basata su caccia e/o pesca. Nelle zone più miti e più ricche di vegetazione, come per gli Hadza della Tanzania che vivono sulle rive del lago Eyasi, l'apporto di carboidrati si fa prevalente.

un'alimentazione ipocalorica, prevalentemente carboidratica e ricca di fibre. Pertanto la quotidiana sopravvivenza del cacciatore-raccoglitore era più spesso assicurata dall'attività di raccolta che non dalla caccia. È un pattern che ricorda il "digiuno modificato" di cui oggi si esaltano i benefici per la salute<sup>(12,13)</sup>. 3) Dati archeologici sempre più numerosi supportano l'evidenza che la dieta dei nostri progenitori paleolitici comprendesse costantemente una quota carboidratica consistente e comunque mai inferiore al 40-45%<sup>(8,14-18)</sup>.

Nella gelida Europa continentale del paleolitico, dove frutta ed erbe commestibili erano difficilmente reperibili, i Sapiens ricorrevano all'amido contenuto negli organi sotterranei delle piante (radici, bulbi, tuberi, cormi etc.)<sup>(19)</sup>. Anzi proprio durante il paleolitico si è verificata una forte pressione selettiva a favore dei geni che codificano per le amilasi. In realtà il gene dell'amilasi pancreatica era già comparso migliaia di anni prima e si era già prodotta una variante in grado di codificare anche la produzione di amilasi salivare. Fu però durante il paleolitico che si sviluppò la capacità di creare copie multiple del gene per ottenere una maggior produzione di enzima e quindi una migliore digestione dell'amido<sup>(18,20)</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che nel Sapiens del paleolitico il numero di copie del gene era già aumentato e sostanzialmente analogo a quello degli europei contemporanei. Al contrario sia nel Neanderthal che nel Denisoviano esisteva una sola copia del gene<sup>(18,20)</sup>. Le amilasi sono poco attive sull'amido crudo ma quando questo è esposto a trattamento termico l'attività enzimatica delle amilasi è decuplicata. La domesticazione del fuoco iniziò proprio durante il paleolitico e con l'inizio della cottura dei cibi l'assorbimento del glucosio crebbe progressivamente.

La presenza dei carboidrati nella dieta del cacciatore-raccoglitore è di estrema importanza. Infatti l'evoluzione fisica e intellettuale del Sapiens sia stata possibile solo per la contemporanea presenza di una consistente quota glicidica e un alto apporto proteico entrambi necessari per "sfamare un cervello egoista" e insieme sostenere "l'endurance running predatorio"<sup>(2,3,21)</sup>. Studi recenti indicano che perfino la dieta dei Neanderthal includesse un rilevante apporto di amidi pur all'interno di una prevalentemente carnivoria<sup>(22)</sup>. Peraltro secondo alcuni Autori proprio la scarsa flessibilità alimentare avrebbe contribuito alla loro rapida (e misteriosa) estinzione al terminare del Paleolitico.

In conclusione, durante tutto il paleolitico le aree europee del bacino mediterraneo presentavano varie nicchie climatiche che consentirono la sopravvivenza dei

nuclei di Sapiens già entrati in Europa. I Cro-Magnon (identificabili principalmente con l'aplogruppo I2) sono i primi a diffondersi lungo le coste europee e le isole del mediterraneo. La diffusione degli indoeuropei (identificabili con l'aplogruppo R1) è successiva e segue un percorso più a Nord. In seguito o/e contemporaneamente si verificano altri passaggi (con altri aplogruppi) attraverso lo stretto di Gibilterra e il Canale di Sicilia allora costellato da numerosi affioramenti. Erano tutti cacciatori ma tutti includevano nella loro dieta una consistente quota carboidratica seppure con diverse percentuali a seconda delle condizioni geoclimatiche.

## LA RIVOLUZIONE NEOLITICA:

### AGRICOLTURA E ALLEVAMENTO

Con il termine della glaciazione di Würm (circa 12.000 YBP) la situazione geoclimatica in Europa e nel bacino mediterraneo si modificò e cambiarono di conseguenza le modalità di sussistenza dei nostri progenitori.

Non bisogna però immaginare che i "selvaggi" cacciatori-raccoglitori paleolitici si siano improvvisamente trasformati in "civili" agricoltori e allevatori. I cambiamenti climatici furono gradualmente, i cambiamenti negli stili di vita e nell'alimentazione furono lenti, non avvennero contemporaneamente e non si verificarono ovunque. Inoltre rimase sempre una sostanziale differenza fra le aree mediterranee che svilupparono una maggior vocazione agricola e le aree del centro/nord Europa che si orientarono prevalentemente all'allevamento.

Il Medioriente fu il primo ad avvantaggiarsi del cambiamento climatico post-glaciale. Nelle zone pianeggianti e umide (la cosiddetta Mezzaluna Fertile) circa 10.000 YBP iniziò l'agricoltura con la progressiva domesticazione dei cereali (frumento, orzo, farro etc.), dei legumi (piselli, fave, etc.) e successivamente degli alberi da frutto (olivo, sicomoro, nocciolo etc.) (6,23). Vicino, nelle zone più impervie dell'Anatolia vennero addomesticati gli ovini (capre e pecore). Il processo fu lento e per centinaia di anni rimase circoscritto ai luoghi di origine<sup>(24)</sup>. Anche la successiva diffusione avvenne gradualmente e per millenni coesistette con forme di vita più arcaiche. L'espansione dell'agricoltura risulta collegata principalmente ai membri dell'aplogruppo G2 che circa 8.000 YBP attraversarono l'Egeo e progressivamente si disseminarono lungo tutto il bacino mediterraneo assorbendo e/o sottomettendo i pre-esistenti cacciatori-raccoglitori (6). Portarono con loro un'invenzione fondamentale per la conservazione delle sementi: la ceramica, spesso

decorata con impronte di una conchiglia largamente presente nel mediterraneo, il “cardium edulis”. Da qui la definizione di “cultura della ceramica cardiale”. Sostanzialmente lungo la stessa direttrice e nello stesso periodo si sviluppò l’espansione dei J2 in Europa. Sebbene praticassero anche l’agricoltura erano prevalentemente pastori. Inizialmente si stabilirono in Illiria (odierna Dalmazia) da cui passarono poi nella nostra penisola occupandola in gran parte, assimilando e/o venendo assimilati sia dai pre-esistenti cromagnoidi che dai contemporanei agricoltori<sup>(6)</sup>. Nel loro insieme questi due aplogruppi, i G2 e i J2, costituiscono quelle che furono le popolazioni pre-indoeuropee. Le più importanti nell’area mediterranea furono i Liguri (estesi dall’Aquitania alla Provenza fino all’Etruria) e gli Etruschi (dall’attuale Emilia attraverso la Toscana fino al Lazio e alla Campania) ma c’erano anche i Reti nel triveneto, i Piceni nelle Marche-Abruzzi, i Messapi in Puglia, i Sicani-Sardi-Punici nel Sud e nelle isole (Figura 5). L’apporto di carne negli agricoltori si ridusse considerevolmente determinando una carenza cronica di vitamina D. Ciò favorì la selezione di una mutazione per “pelle chiara” che facilitò la produzione di colecalciferolo ad opera dei raggi solari. Mentre reperti provenienti da un agricoltore vissuto in Germania 7.000 YBP presentano già l’allele che codifica per una pelle chiara, i resti di un contemporaneo cacciatore-raccoltore nel nord della Spagna documentano ancora la presenza dell’originaria pelle scura. In realtà è probabile che non siano stati gli agricoltori G2 a presentare per primi le mutazioni per pelle/occhi/capelli chiari ma le avrebbero ereditate dagli aplogruppi europei più antichi fra i quali queste mutazioni si erano sviluppate precedentemente: gli individui J1 (pelle chiara e occhi azzurri), R1a (pelle chiara e capelli biondi), R1b (pelle chiarissima, lentiggini e capelli rossi)<sup>(6)</sup>. Anzi la mutazione del Melanocortin 1 Receptor (capelli rossi) a sua volta sarebbe un’altra eredità neanderthaliana. Peraltro le pelli chiare prevengono rachitismo e osteoporosi ma espongono anche ad un maggior rischio di ustioni solari e tumori della cute. Per questo in presenza di un elevato irraggiamento, come avviene in tutta l’area mediterranea, le tonalità più chiare sono andate progressivamente perdute.

L’agricoltura rappresentò certamente una potente spinta al progresso dell’umanità, il motore di una vera rivoluzione. Costringendo alla stanzialità creò l’urbanizzazione e con essa l’organizzazione sociale in gerarchie. Favorì lo sviluppo culturale e artistico, consentì l’invenzione e la diffusione di nuove tecnologie (ceramica, tessitura, ruota, metallurgia, scrittura etc.). In condizioni favorevoli assicurò un apporto calorico costante producendo un progressivo incremento demografico. Ma ebbe anche conseguenze deleterie. La stanzialità ridusse infatti le

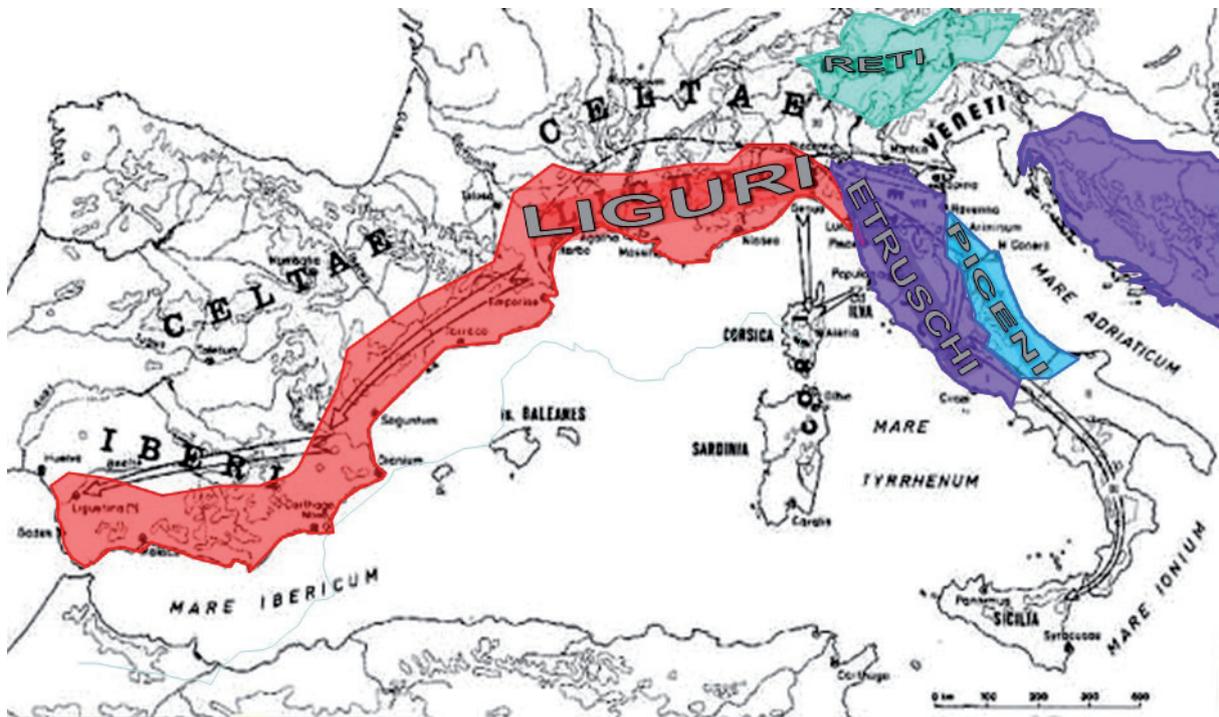


Figura 5 Popolazioni pre-indoeuropee durante il paleolitico superiore.

opportunità di caccia rendendo le comunità completamente dipendenti dai raccolti e quindi più vulnerabili a siccità, parassitosi, infestazioni. Anche una semplice nottata di gelo fuori stagione poteva avere conseguenze devastanti. Inoltre l'agricoltura iniziò quella progressiva riduzione della variabilità alimentare che si è andata accentuando fino ai nostri giorni: da oltre un centinaio di varietà vegetali consumate dai "raccoltori" si passò a una quasi monocoltura per regione. Nel Medioriente fino all'Egitto si coltivò soprattutto orzo e frumento, in Nord Africa prevalse miglio e sorgo, nel Levante lo yam. Oltre ad essere penalizzanti sotto l'aspetto nutrizionale, le monoculture presentano una maggior dipendenza dai capricci del clima e dalle parassitosi, con maggiori rischi di carenze e carestie. Per di più la formazione di gerarchie urbane produsse disuguaglianze sociali che si tradussero in disuguaglianze alimentari le quali innescarono violenze prima sconosciute<sup>(1,2,17)</sup>. Anche le condizioni igienico-sanitarie peggiorarono e si verificarono le prime zoonosi e le prime "malattie da affollamento" favorite da contaminazioni e inquinamento delle acque<sup>(17,23)</sup>. Inoltre la necessità di vivere in ambienti umidi per garantire l'acqua alle colture espose l'intero bacino mediterraneo al rischio malaria (da cui la selezione di soggetti con emazie resistenti: falcemia, talassemia, favismo).

Pertanto se è sbagliato considerare la dieta paleolitica come "la dieta essenzialmente carnivora a cui siamo geneticamente programmati" è altrettanto discutibile considerare la rivoluzione agricola come "il grande salto avanti dell'umanità". Mentre il cacciatore-raccoglitore del Paleolitico era generalmente sano e ben nutrito, l'agricoltore del neolitico patì carestie e diffusa malnutrizione. Infatti l'alimentazione prevalentemente amidacea produsse un deficit proteico generalizzato al punto che si determinò una progressiva riduzione di circa 15 cm nell'altezza media della popolazione. Bisognerà attendere la fine del XIX secolo per assistere alla scomparsa delle carestie di massa e vedere l'altezza degli europei tornare a quella dei cacciatori-raccoglitori dell'età della pietra<sup>(1,2,17,23)</sup>.

Mentre l'agricoltura si diffuse lungo le coste mediterranee e nell'immediato entroterra, nell'Europa continentale ebbe uno sviluppo assai più limitato per ovvi motivi climatici. Gli R1, gli antichi cacciatori di mammoth che popolavano queste regioni, con il ritiro dei ghiacci e l'estinzione delle loro prede abituali si dovettero riadattare. Quelli che popolavano le aree più a Nord continuarono a praticare la caccia ripiegando su animali più piccoli (renne, cervi, bisonti etc.) mentre quelli che vivevano più a sud risolsero il problema alimentare con la domesticazione del bue

(circa 8.500 YBP)<sup>(6)</sup>. Oltre alle carni dei loro animali gli allevatori iniziarono ad utilizzarne diffusamente anche il latte e ciò non fu senza conseguenze. Come gli altri mammiferi, anche l'uomo perde la capacità di digerire il lattosio dopo lo svezzamento per cui nell'adulto l'assunzione di latte determina dolori intestinali e diarrea (intolleranza al lattosio). Circa 8.000 YBP nel promoter del gene che codifica per la lattasi si è verificata una mutazione che determinava la persistenza della sintesi dell'enzima in età adulta<sup>(25,26)</sup>. Ciò favorì l'utilizzo del latte e derivati come componenti essenziali nell'alimentazione degli allevatori; di conseguenza la mutazione subì una forte pressione cosicché oggi la persistenza della lattasi è fenomeno ampiamente diffuso nel nostro continente con un gradiente che tuttora ricalca la diffusione dell'aplogruppo R1 (Figura 3).

La necessità di trovare sempre nuove prede e/o nuovi pascoli costrinse i cacciatori/allevatori R1 al nomadismo che venne ulteriormente favorito quando nelle steppe ponto-caspiche addomesticarono il cavallo (circa 5.000 YBP).

Con l'adozione della ruota (e del carro) e la scoperta del ferro gli indoeuropei ad ondate successive dilagarono sia verso l'Europa continentale (Celtiberi, Celti, Germani, Galli, etc.) sia verso l'area mediterranea (Latini, Greci, Ittiti, Egizi etc.). Mentre nel Centro Europa gli indoeuropei mantennero le loro originarie abitudini alimentari (la cosiddetta dieta celtica), quelli che occuparono le aree mediterranee si diluirono con le popolazioni dei preesistenti coltivatori finendo con l'adottare quello stile nutrizionale tipicamente agricolo che rappresentò la base della dieta mediterranea.

L'espansione indoeuropea ci colloca definitivamente al di fuori della preistoria e qui ci fermiamo. Da qui in poi le abitudini delle popolazioni mediterranee rimarranno essenzialmente invariate fino alla scoperta delle Americhe quando arriveranno in Europa nuovi cibi che si aggiungeranno alle antiche impostazioni alimentari senza comunque modificarle sostanzialmente.

## CONCLUSIONI

Durante il paleolitico i nostri progenitori furono tutti cacciatori-raccoglitori ma con differenti pattern alimentari in dipendenza sia dei periodi climatici sia delle differenti latitudini. Nelle aree più a nord e in condizioni climatiche più sfavorevoli l'attività di caccia fu essenziale e prevalente. La necessità di seguire le prede obbligò ad un forzato nomadismo che proseguì quando, con la scomparsa dei grandi branchi, nacque l'esigenza di "convertirsi" all'alleva-

mento. Invece lungo tutto il Mediterraneo l'apporto calorico fu più costante, con maggiore disponibilità di piante edibili e minore dipendenza dalla caccia e con un elevato livello nutrizionale grazie al consumo di crostacei, molluschi, tartarughe etc.

In definitiva la dieta paleolitica mediterranea era costituita da un elevato apporto carboidrati complessi derivanti dall'amido contenuto negli organi di accumulo sotterranei delle piante (tuberi, bulbi etc.), cereali e legumi selvatici, semi e frutti (anche oleosi), verdure edibili.

Quando la caccia aveva successo (mediamente una volta a settimana) erano disponibili carni, comunque magre e con un basso rapporto omega6/omega3. Negli altri giorni l'apporto proteico era garantito principalmente dai frutti di mare e piccoli pesci, talvolta da uccelli di nidificanti al suolo (carni bianche) e occasionalmente loro uova. Estremamente ricco l'apporto delle fibre, povero quello di sodio. L'attività fisica intensa, prevalentemente aerobica e quotidiana. È evidente come tutto ciò ricalchi fedelmente le attuali raccomandazioni a cui fa riferimento la "piramide alimentare mediterranea"!

In questi termini e con queste caratteristiche la dieta paleolitica mediterranea può veramente rappresentare il tipo di alimentazione "a cui siamo geneticamente programmati".

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Sudano M, Gregorio F. Ancestral diets and modern diseases. *Mediterr J Nutr Metab* 4:181-189, 2011.
- Sudano M, Gregorio F. Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 1: la scimmia cacciatrice. *Il Giornale di AMD* 16:411-419, 2013.
- Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2: natural born runners. *Il Giornale di AMD* 17:24-32, 2014.
- Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 3: l'acido urico: un'amicizia finita male. *MeDia* 15:72-83, 2015.
- Kuhlwil M, Kircher M, Gronau I, Hubisz M, deFilippo C, Prado-Martinez J, Kircher M, Fu Q, Burbano HA, Laluzza-Fox C, De la Rasilla M, Rosas A, Rudan P, Brajkovic D, Kucan Z, Gusic I, Marquez-Bonet T, Andrés AM, Viola B, Paabo S, Meyer M, Siepel A, Castellano S. Ancient gene flow from early modern humans into eastern Neanderthals. *Nature* 530:429-433, 2016.
- www.eupedia.com.
- <http://storianet.blogspot.it/2014/12/storia-delleuropa-1-dalla-formazione.html>.
- Strohle A, Hahn A. Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutrition Research* 3:429-435, 2011.
- Turner BL, Thompson AL. Beyond the paleolithic prescription: incorporating diversity and flexibility in the study of human diet evolution. *Nutr Rev* 71:501-510, 2013.
- Archer W, Braun DR, Harris JWK, McCoy JT, Richmond BG. Early Pleistocene aquatic resource use in the Turkana Basin. *J Hum Evol* 77:74-87, 2014.
- Kuipers RS, Luxwolda MF, Janneke Dijk-Brouwer DA, Eaton SB et al. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Br J Nutr* 104:1666-87, 2010.
- Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism* 19:181-192, 2014.
- Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilay N, Brown-Borg HM, Caruso C, Curiel TJ, de Cabo R, Franceschi C, Gems D, Ingram DK, Johnson TE, Kennedy BK, Kenyon C, Klein S, Kopchick JJ, Lepperdinger G, Madeo F, Mirisola MG, Mitchell JR, Passarino G, Rudolph KL, Sedivy JM, Shadel GS, Sinclair DA, Spindler SR, Suh Y, Vijg J, Vinciguerra M, Fontana L. Interventions to slow aging in humans: are we ready? *Aging Cell* 14(4):497-510, 2015.
- Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ et al. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* 83:12-23, 1998.
- Revedin A, Aranguren B, Becattini R, Longo L, Marconi E, Mariotti Lippi M, Skakun N, Sinityn A, Spiridonova E, Svoboda J. Thirty thousand-year-old evidence of plant food processing. *PNAS* 107:18815-19, 2010.
- Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 71:682-692, 2000.
- Chauveau F, Fouque D, Combe C, Aparicio M. Evolution of the diet from the paleolithic to today: Progress or regress? *Néphrologie & Thérapeutique* 9:202-208, 2013.
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, Carter NP, Lee C, Stone AC. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39:1256-1260, 2007.
- Dominy NJ, Vogel ER, Yeakel JD, Constantino P, Lucas PW. Mechanical properties of plant underground storage organs and implications for dietary models of early hominins. *Evol Biol* 35:159-175, 2008.
- Karen Hardy, Jennie Brand-Miller, Katherine D. Brown, Mark G. Thomas, Les Copeland. The Importance of Dietary Carbohydrate in Human Evolution. *The Quarterly Review of Biology* 90:251-268, 2015.
- Lieberman DE, Bramble DM. Brains, brawn and the evolution of human endurance running capabilities. In: Grine FE, Leakey JG, Leakey RE eds. *The first humans. Origin and early evolution of the genus Homo*. Springer, 2006.
- Sistiaga A, Mallol C, Galván B, Summons RE. The neanderthal meal: a new perspective using faecal biomarkers. *PLoS One*; 9: e101045, 2014.
- Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 418:700-707, 2002.
- Pringle H. The Slow Birth of Agriculture. *Science* 282:1446-1450, 1998.
- Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Joachim Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS* 5; e1000491, 2009.
- Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *PNAS* 104:3736-41, 2007.

## Games for Health

### Giochi per la salute



**E. Vitacolonna<sup>1</sup>**

ester.vitacolonna@unich.it

#### SUMMARY

The burden of chronic diseases (in particular Obesity and Type 2 Diabetes) is one of the priorities of our Health Care Systems and we need to stop this worrying phenomenon. Obesity and diabetes in pregnancy is a topic for the long-term metabolic effects on offspring. Telemedicine and innovative technologies and methodologies can be of great help. Serious Games (SG) use the entertainment technology to teach or change behavior. SG allows players to interact with games in order to acquire knowledge and skills to promote health and to treat both physical and psychological disorders. Games for Health (or G4Hs) are “games with a focus on health care, physical and mental fitness”. Recent studies about the use of SG in diabetes show interesting results. This review describes the important potential role of G4Hs in prevention, management and therapy of chronic metabolic diseases and diabetes in pregnancy.

**Key words** Serious games, Healthy lifestyle, Diabetes, Pregnancy, Telemedicine.

#### RIASSUNTO

L'incremento esponenziale delle malattie croniche non trasmissibili rappresenta una delle priorità dei Sistemi Sanitari e l'Obesità ed il Diabete tipo 2 (la “Diabesità”), tra esse, rappresentano patologie di grande rilievo sociale per l'elevatissimo impatto sulla salute pubblica e sull'economia degli Stati. L'obesità ed il diabete in gravidanza, in questo contesto, sono temi emergenti per i loro possibili effetti metabolici a lungo termine nella prole. Gli interventi richiesti, anche per la prevenzione, sono complessi e presentano alcune criticità tra cui l'efficacia e la sostenibilità. Un

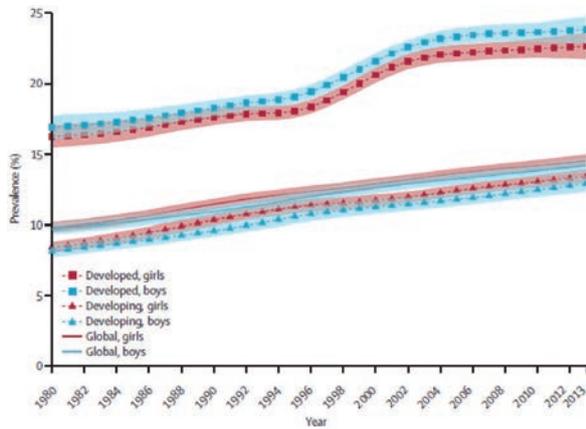
<sup>1</sup> Department of Medicine and Aging University “G. d'Annunzio” Chieti-Pescara.

grande contributo può essere dato dalla telemedicina e dalle tecnologie e metodologie educative innovative. I Serious Games (SG) (alla lettera “giochi seri” - “giochi educativi”) sono giochi digitali/video giochi educativi che utilizzano le tecnologie dell'intrattenimento per formare o modificare comportamenti. I Video giochi educativi permettono ai giocatori, attraverso l'interazione con i giochi stessi, di acquisire conoscenze e competenze per la promozione della salute e/o per il trattamento di disturbi fisici e/o psicologici. I Games for Health (o G4Hs)- giochi per la salute sono “giochi con un focus sulla salute fisica e mentale”. Studi recenti condotti sull'uso dei videogiochi educativi in ambito diabetologico, forniscono interessanti risultati. La rassegna descrive i possibili ed importanti ruoli ed applicazioni dei Videogiochi educativi per la salute nella prevenzione, gestione e terapia delle malattie croniche metaboliche e nel diabete in gravidanza.

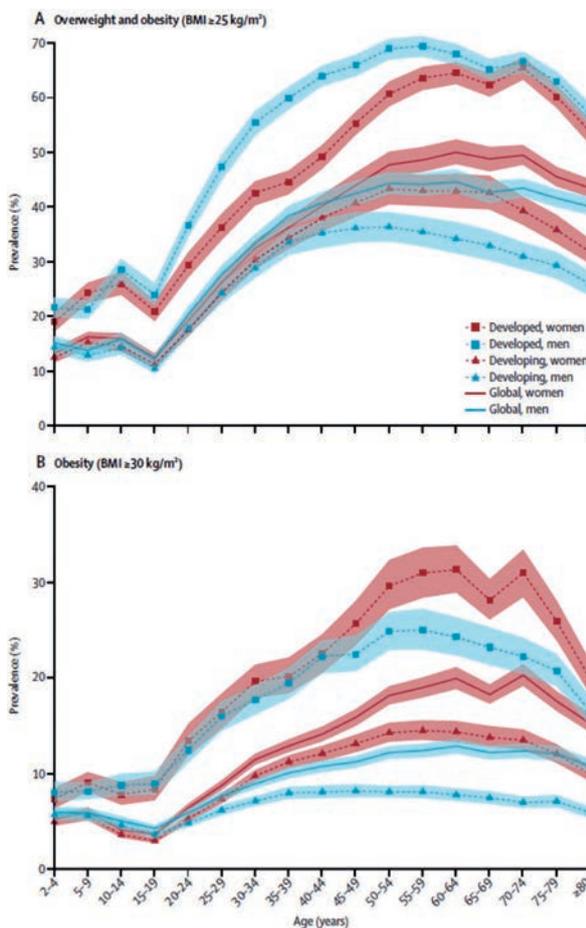
**Parole chiave** Videogiochi educativi, Stile di vita salutare, Diabesità, Gravidanza, Telemedicina.

#### INTRODUCTION

One of the priorities of our Health Care Systems is the burden of chronic diseases, in particular Obesity and Type 2 Diabetes (Diabetes)<sup>(1,2)</sup>. The figure n. 1<sup>(1)</sup> shows the trend of worldwide prevalence of obesity and overweight in young people, and we want to underline that this is happening particularly in girls. The figure n. 2<sup>(1)</sup> shows the same trend in adults: it is important to note the impact of this data especially in women in reproductive age. This is the most important problem for the possible health consequences on the future generation. In this dramatic scenario, the prevention strategies are essential, particularly in order to prevent obesity and diabetes. The prevention strategies are very complex and the lifestyle changes need of “an approach with a focus that embraces not



**Figure 1** Trend in overweight and obesity prevalence in young people (adapted from reference 1).



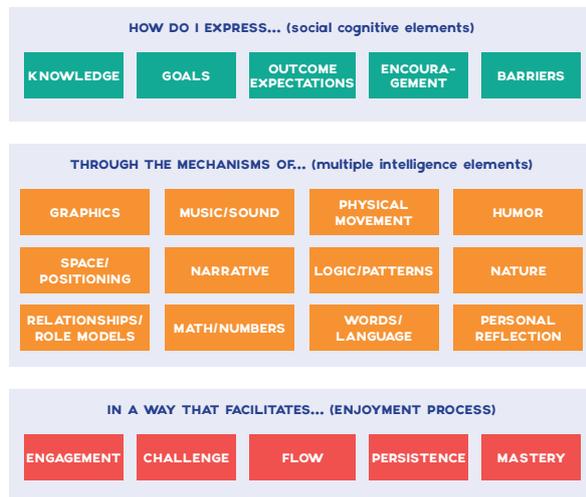
**Figure 2** Trend in overweight and obesity (A), and obesity alone (B) among adult (adapted from reference 1).

only the patients, but also the physicians and healthcare professionals as well as the larger healthcare system”<sup>(3)</sup>. In the prevention strategies to promote an healthy lifestyle, some of the critical points are efficacy and sustainability.

HOW can we contribute? The World Health Organization defines Telemedicine<sup>(4)</sup> as “the delivery of health care services, where distance is a critical factor, by all health care professionals using information and communication technologies for the exchange of valid information for diagnosis, treatment and prevention of diseases and injuries, research and evaluation, and for the continuing education of health care providers, all in the interests of advancing the health of individuals and their communities”. This definition underlines distance as a critical factor. Telemedicine allows us to overcome the physical copresence, but as known, it is very difficult to obtain changes in the patients’ behavior, and telemedicine adds a further critical element. Moreover, if we aim to change the patients’ behavior we need to learn... but this is not all we can do. Learning is a cognitive activity that allows us to change the way in which the active role of people is essential and the context is significant: to obtain an effective and efficient learning, many scientific studies show that enjoyment is an important factor. A particular form of digital learning is called «Digital Game-based learning» (DGBL) which includes several methodologies such as the use of video games<sup>(5,6)</sup>.

## SERIOUS GAMES AND GAMES FOR HEALTH

Serious Games (SG) are Games (video/computer/web/mobile games) that use the entertainment technology to teach, train or change behavior<sup>(7,8)</sup>. SG have been mainly used as a tool that allows players to interact with games in order to acquire knowledge and skills, to promote health, to support socio-emotional changes, to treat both physical and psychological disorders<sup>(7-9)</sup>. The noteworthy factors of SG are expressiveness, social elements, interactivity, immersivity<sup>(9)</sup>. Moreover, recent studies consider SG an interesting way to influence attitudes, beliefs and behaviors more than other forms of communication-based media, such as brochures and websites.<sup>(9-13)</sup> Technology games are fun and attractive to people of all ages and if combined with conventional methodologies, in many application domains, they are a powerful way to encourage people to change their behavior most effec-



**Figure 3** Description of Cognitive Behavioral Game Design (CBGD): a unified model for designing serious game<sup>(14)</sup>.

tively<sup>(9-13)</sup>. Games for health (G4H) are games with a focus on health care, physical and mental fitness. In figure n. 3<sup>(14)</sup> we have a description of Cognitive behavioral game design (CBGD) which is a new framework that incorporates Social Cognitive Theories<sup>(14)</sup>, comprehending multiple intelligences, and game design elements into a unified model that guides designers through a process to create games for learning and behavioral change. As can be easily understood, to design a web game many elements are needed and this process involves many questions, as suggested by Baranowsky et al<sup>(15)</sup>.

## WHAT ABOUT GAMES FOR HEALTH AND DIABETES?

Significantly, because of their complexity, Games for health are suitable to be applied in management and in prevention of diabetes in all its aspects. A recent review shows<sup>(16)</sup> that: “Videogames appeared to be helpful tools for education in some interventions, whereas gamification and virtual environments increased extrinsic motivation and provided positive reinforcement.” The review concludes by discussing the potential of using videogames and gamification for the self-management of diabetes. A remarkable editorial about G4H and diabetes<sup>(17)</sup> underlines the potential of serious games’ use in diabetes. Two interesting studies<sup>(18,19)</sup> describe the efficacy, usability and playability of a serious game (i.e., “InsuOn-Line”) for education of primary care phy-

sicians on insulin therapy for patients with diabetes mellitus. The article concludes with these words: “InsuOnline© is at least as effective as a traditional educational activity for medical education on insulin therapy, and it can be a good option for large-scale continuing medical education on diabetes”.

Within a project named “Physical activity and nutrition in the prevention and treatment of diabetes” supported by the Italian Ministry of Health and by the Abruzzo Region, our research group designed, developed and tested several tools including a web-game called “Gustavo in Gnam’s Planet”<sup>(20)</sup>. In Italian “Gustavo” is a proper name coming from “gusto” – “Taste” in English – and “gnam gnam” is similar to “yum yum” in English. In our knowledge, our game is the first Italian product belonging to the category of Games for Health (G4H), created with the aim of promoting healthy lifestyles, and our multidisciplinary team, according to Baranowsky<sup>(15)</sup> and coll., was composed by two different groups of experts: Fun-ness (a sound professional, a computer programmer, an artist and a writer), and Serious-ness (a specialist in nutrition and metabolic diseases, an expert in e-learning, a psychologist and a dietitian).

In our first study we designed, developed and tested our G4H with young people aged between 14 and 18 years. Behavioral change theories have been applied to create health messages: the Transtheoretical Model of Change<sup>(21)</sup>, the Social Cognitive Theory<sup>(22)</sup>, the Self-Determination Theory<sup>(23)</sup> and the Elaboration Likelihood Model<sup>(24)</sup> were used to realize our G4H.

Our Game uses an “endless running” mechanics<sup>(20)</sup> and was developed on Unity Platform: the avatar (Gustavo) moves automatically, among three levels of game at the same speed between various obstacles, and the player has to use only a key to enable him to jump. Moreover, the game provides a bonus and a penalty mechanism: some healthy foods (e.g. vegetables, legumes, white meat, fish, olive oil) allows our hero to maintain a healthy lifestyle and to gain points (Figure n. 4). But, when Gustavo eats, in the same level, three unhealthy foods (e.g., chips, sugar-sweetened beverages, hot dog, mayonnaise...), the player has to restart the level from the beginning. This methodology emphasizes the importance of the concept of “moderation”<sup>(20)</sup>. Eighty-three high school students were enrolled and participants were assessed about food frequency, healthy food knowledge and game’s interest. The questionnaires for pretest and posttest evaluations were developed and delivered through LimeSurvey, an open source tool for online surveys. The reserved web area displayed

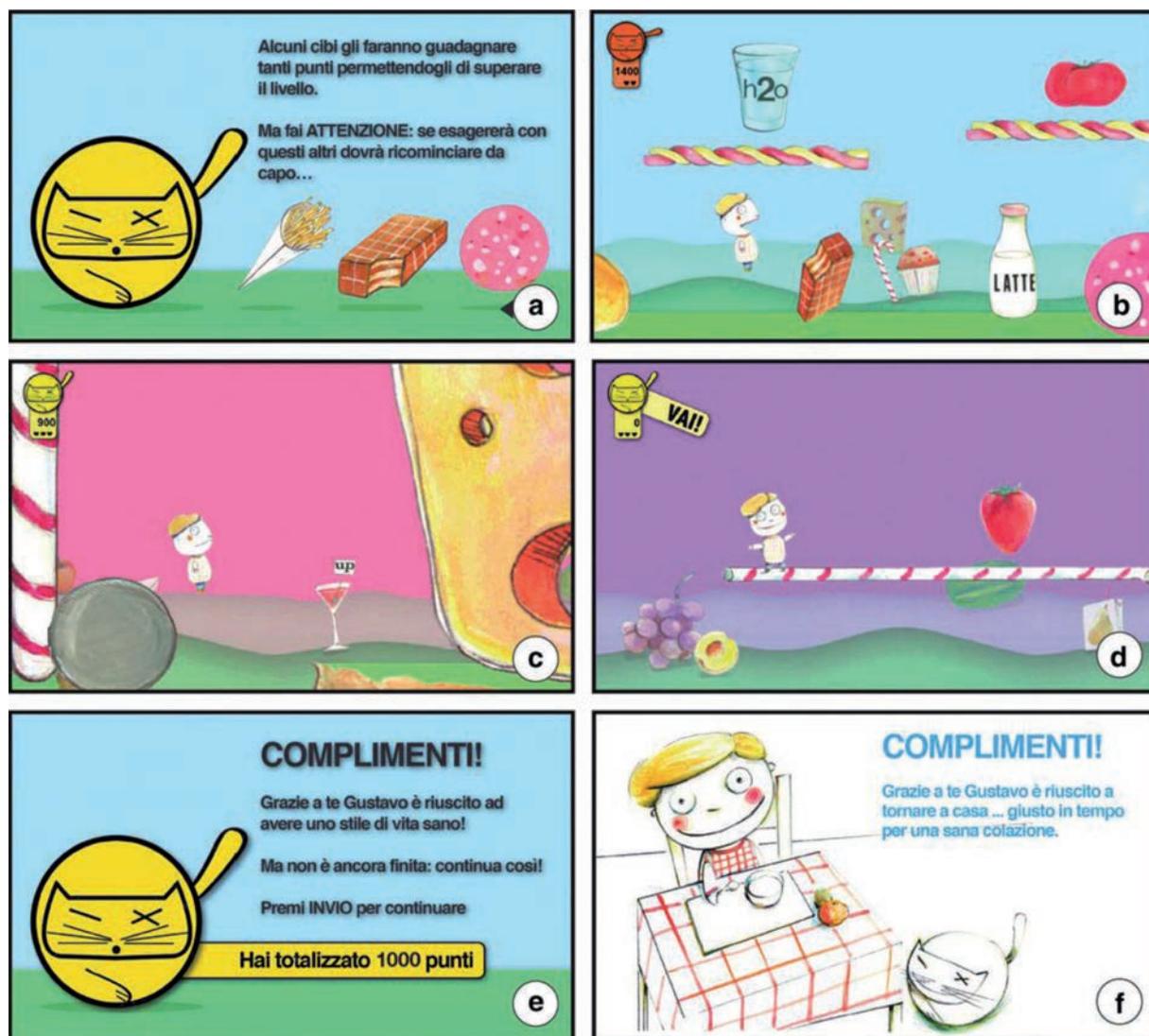


Figure 4 Screenshots of “Gustavo in Gnam’s Planet”<sup>(20)</sup>.

the instructions and the links to LimeSurvey’s pages, regarding the two times of assessment, and the link to the Unity page. All data were collected for pretest and posttest and participants was secured in anonymity and confidentiality by personal credentials<sup>(20)</sup>. Data were summarized as mean ± standard deviation for continuous variables and frequency for categorical variables. Food frequency is reported as median and range. The primary efficacy variable recorded was an absolute change in knowledge on healthy diet score. Pretest and posttest levels of knowledge on healthy diet and frequency consumption of foods were compared using Wilcoxon signed rank sum test. Statistical analysis was conducted with SPSS statistical package version 17.0<sup>(20)</sup>. Forty-seven subjects (mean age 14.9±1.0 years,

72.3% males) completed the study and specifically they completed information on pretest and posttest questionnaires. At posttest, participants showed significant higher scores (i.e. increased knowledge) in the questionnaire on knowledge of healthy foods (70.0±9.2 vs. 71.3±10.0 for pretest and posttest, respectively; p<0.05). Improvements in healthy eating habits were also recognized: higher frequency consumption during a week of white meat [1 (1-2) vs. 2 (1-2); p=0.01], and legumes [1 (0-1) vs. 1 (1-2); p=0.03], and lower frequency consumption of sugar packaged snacks [1 (0-1) vs. 0 (0-1); p=0.009]. One of the limits of our study could be the short time of intervention, but even though participants played the web game for one week only, our results are encouraging. Other limitations could be the small sample size and the

lack of data about the time spent in the game. Despite these limits, our pilot intervention study has some notable, innovative elements and encouraging results. In conclusion, our first study<sup>(20)</sup> has shown that “Gustavo in Gnam’s planet” is a promising tool to promote a health education program.

Afterwards, a second study<sup>(25)</sup> was conducted with the aim to evaluate the improvement of knowledge about healthy nutrition in adolescents and to analyze participants’ enjoyment in playing our “Gustavo in Gnam’s Planet” in comparison with a recreational web game (Angry Birds Halloween). Seventy-eight students (95.4% females) were enrolled in the study. Overall sixty-five young people aged 17–21 years (mean age  $17.8 \pm 0.7$  years), completed all steps of the study. Participants were engaged in three supervised group sessions at school, and measures about healthy food knowledge and games’ enjoyment were collected.

*Statistical analysis.* The study used a repeated measure design. The results are shown as mean  $\pm$  standard deviation unless otherwise stated. The primary efficacy variable was absolute change in knowledge on healthy diet score. A one-way (3x1) repeated measure ANOVA was conducted to test differences at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> for knowledge on healthy diet. Post-hoc comparisons were made to determine the significance of pairwise contrasts, using the Bonferroni correction. To test whether our G4H seems as fun as a recreational web game (i.e. Angry Birds Halloween) the Wilcoxon signed-rank test was used to compare the level of fun obtained by participants at T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub>. A p-value  $<0.05$  was the criterion for statistical significance. Statistical analysis was conducted with SPSS statistical package version 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)<sup>(25)</sup>. Our results show that after playing Gustavo in Gnam’s Planet, participants significantly improved their knowledge on healthy diet, compared to the experience with a recreational web game. An additional important result was that the level of fun experienced showed no difference between the two games: the level of fun experienced and reported by the participants in the two times of assessment (T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub>) after playing the recreational and the educational games does not significantly differ,  $z = -0.11$ ,  $p = .91$ .

The main limitation of our second study could be the prevalence of the female students involved: we underline that our previous study<sup>(20)</sup> demonstrated the efficacy of “Gustavo in Gnam’s Planet” in a sample of participants with a greater number of males than females.

These findings are important<sup>(25)</sup> because they confirm the results of our pilot study<sup>(20)</sup> and provide soli-

dity to the efficacy and potentiality of our innovative educational approach by our G4H.

Finally, a third (*submitted*) study to test and validate a school educational intervention in children was conducted. The purpose of intervention was to empower eating knowledge and healthy behavior in children with parental involvement. The findings of our last study support and confirm the efficacy in short term evaluation of “Gustavo in gnam’s planet” as a “promising tool in a multidimensional educational approach”.

As suggested in our study,<sup>(25)</sup> the long-term goal is to validate an innovative educational methodology (using our G4H), to overcome difficulties about healthy lifestyles promotion and nutrition.

## WHAT ABOUT GAMES FOR HEALTH AND DIABETES AND PREGNANCY?

That’s the point! The TODAY Study<sup>(26)</sup> shows an increase of pregnancies in very young girls with obesity and Type 2 diabetes. These pregnancies are carrying high obstetrical and fetal risks, particularly congenital malformation probably related to poor metabolic control and severe maternal obesity. Once again this study shows that it is urgent to study innovative and efficient methods to improve planning and management of pregnancies in obese and diabetic women. It is imperative to stop the “vicious circle”: maternal obesity/diabetes  $\rightarrow$  metabolic disorders (obesity/diabetes) and this issue is a priority for young women. G4Hs show the significant potential role in patient’s engagement and their present interesting and potential application to prevent Diabetes in women in reproductive age and/or in pregnancy with diabetes. Anyway, using these new technologies we found some critical points and problems, particularly the need to train many health operators, teachers and parents in order to change environment, to involve stakeholders, and to work hard on technological upgrading, educational upgrading and sustainability.

## CONCLUSIONS

Chronic and metabolic diseases prevention, particularly of obesity and type 2 diabetes, is a very important issue for health policies and strategies. We need effective and sustainable interventions to urgently stop the «vicious circle»: among these problems, pregnancy related to diabetes is a priority. A critical point is the patients’ involvement in his awareness

on maintaining a healthy lifestyle: in this scenario Games for Health are promising, sustainable and reusable tools within a multidimensional educational program to prevent obesity and diabetes. The availability of technologies and virtual spaces of extraordinary power presents extremely interesting scenarios for education and prevention. In this context it will be necessary to reconsider space, contents, processes, skills, approaches to validate, adapt and optimize new therapeutic and educational methods.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by a grant from the Centers for Disease Control and Prevention (CCM). Italian Ministry of Health and Abruzzo Region (Reference – cup: C75J11000080005).

### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None to declare.

### BIBLIOGRAPHY

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384:766–81, 2014.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD–RisC) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population–based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387:1513–30, 2016.
3. Stone NJ, Saxon D. Approach to Treatment of the Patient with Metabolic Syndrome: Lifestyle Therapy. *Am J Cardiol* 96[suppl]:15E–21E, 2005.
4. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health–For–All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
5. Prensky M. Digital game–based learning. St. Paul, MN: Paragon House, 1998.
6. Van Eck R. Digital game based learning: It's not just the digital natives who are restless. *Educause Review* 16–30, 2006.
7. Baranowski T, Buday R, Thompson DI, et al. Playing for Real: Video Games and Stories for Health–Related Behavior Change. *Am J Prev Med* 2008.
8. Papastergiou M. Exploring the potential of computer and video games for health and physical education: A literature review. *Comput Educ* 53:603–622, 2009.
9. DeSmet A, Van Ryckeghem D, Compennolle S, Baranowski T, Thompson D, Crombez G, et al. A meta–analysis of serious digital games for healthy lifestyle promotion. *Prev Med* 69:95–107, 2014.
10. Becker K. The Magic Bullet. A Tool for Assessing and Evaluating Learning Potential in Games. *Int J Game Base Learn* 1:19–31, 2011.
11. Ma M. Introduction to Serious Games Development and Applications. *Entertain Comput* 2:59–60, 2011.
12. Brox E, Fernandez–Luque L, Tøllefsen T. Healthy Gaming – Video Game Design to promote Health. *Appl Clin Inform* 2:128–142, 2011.
13. Johnson–Glenberg MC, Hekler EB. “Alien Health Game”: An Embodied Exergame to Instruct in Nutrition and MyPlate. *Games Health J* 2:354–361, 2013.
14. K. Starks. Cognitive behavioral game design: a unified model for desining serious games. *Frontiers in Psychology* 5:28(1–10), 2014.
15. Baranowski T, Buday R, Thompson D, et al. Developing Games for Health Behavior Change: Getting Started. *Games Health J* 2:183–190, 2013.
16. Leng Theng Y, Lee JWY, Patinadan PV, Foo SSB, The Use of Videogames, Gamification, and Virtual Environments in the Self–Management of Diabetes: A Systematic Review of Evidence. *Games for Health Journal* 4(5):352–61, 2015.
17. Ruggiero L, Diabetes Prevention and Management: What Does a Serious Game Have to Do with It? *Games for Health Journal* 4(5):333–4, 2015.
18. Diehl LA, de Souza RM, Gordan PA, Esteves RZ, Coelho IC. User assessment of “InsuOnLine”, a game to fight clinical inertia in diabetes: A pilot study. *Games Health J* 4:335–343, 2015.
19. Diehl LA, Gordan PA, Esteves RZ, Coelho IC. Effectiveness of a serious game for medical education on insulin therapy: a pilot study. *Arch. Endocrinol Metab.* 59(5):470–3. 2015.
20. D. Marchetti, Fraticelli F, Pintaudi B, Nicolucci A, Di Vieste G., Vitacolonna E. Preventing adolescents' Diabetesity: Design, development and firts evaluation of “Gustavo in Gnam's planet”. *Games Health J* 4(5):344–51, 2015.
21. Prochaska JO, Di Clemente CC. Stages and processes of self–change of smoking: Toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 51:390–395, 1983.
22. Bandura A. Social Foundations of Thought and Action: A Social Cognitive Theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice– Hall; 1986
23. RM Ryan, Deci EL Self–determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well–being. *Am Psychol* 2000; 55:68–78
24. Petty RE, Cacioppo JT. Communication and Persuasion. Central and Peripheral Routes to Attitude Change. New York: Springer–Verlag; 1986.
25. Fraticelli F, Marchetti D, Polcini F, Mohn AA, Chiarelli F, Fulcheri M, Vitacolonna E. Technology–based intervention for healthy lifestyle promotion in Italian adolescents. *Ann Ist Sup San* 52(1):123–7, 2016.
26. Klingensmith GJ, Pyle L, Nadeau KJ, Barbour LA, Goland RS, Willi SM, Linder B, White NH. Pregnancy Outcomes in Youth With Type 2 Diabetes: The TODAY Study Experience. *Diabetes Care* 39:122–129, 2016.

## Utilizzo delle strisce reattive nella popolazione diabetica piemontese: analisi dei consumi e stima dell'impatto economico

Test strips use in the Piedmont diabetic population: consumption and economic impact analysis



P. Carnà<sup>1</sup>, R. Gnavi<sup>1</sup>, C.B. Giorda<sup>2</sup>

paolo.carna@epi.piemonte.it

### RIASSUNTO

**Introduzione** L'automonitoraggio della glicemia attraverso l'uso delle strisce reattive è uno strumento collaudato per migliorare il controllo glicemico e contribuire alla prevenzione e riduzione delle complicanze del diabete. Alcune indagini evidenziano che l'aderenza alle linee guida porta a un minor numero di ricoveri, a una riduzione del tempo di ospedalizzazione, potenzialmente risparmiando costi sanitari.

**Obiettivi** Analizzare il consumo di strisce autorizzate per l'automonitoraggio della glicemia nelle diverse Aziende Sanitarie Locali (ASL) e nelle strutture eroganti della Regione Piemonte per l'anno 2013 e fornire una valutazione dell'impatto economico del consumo delle strisce.

**Materiali e metodi** Dal Registro Regionale Diabetici sono stati selezionati i pazienti aventi un piano di automonitoraggio giornaliero (PAG) attivo nel 2013. Mediante un record linkage con l'archivio regionale delle prestazioni specialistiche, ogni paziente è stato definito "in carico" ad un centro diabetologico in presenza di almeno una prestazione riguardante malattie endocrine, del ricambio e della nutrizione nel biennio 2012-2013. Infine il conteggio delle strisce reattive è stato valutato per struttura erogante e per tipologia di diabete.

**Risultati** Al primo gennaio 2013 sono risultati circa 255.000 residenti in Piemonte con diabete e circa 100.000 avevano un PAG attivo con almeno una prestazione specialistica nel biennio 2012-2013. Le strisce mensili autorizzate nell'anno 2013 sono state 4,5 milioni, con una media di 45 strisce mensili per soggetto. Lo studio ha evidenziato differenze significative tra strutture eroganti, e di conseguenza tra i distretti sanitari della Regione, considerando sia la tipologia del diabete sia il trattamento farmacologico. Ponendo a 4,0 centesimi il costo della singola striscia reattiva, la stima dell'impatto economico in generale è circa 1,8 milioni di Euro mensili.

**Conclusioni** Lo studio ha evidenziato importanti differenze tra centri diabetologici nell'autorizzazione delle strisce per l'automonitoraggio della glicemia. Queste difformità sul territorio meriterebbero approfondimenti al fine di capire come e dove rendere più efficiente il livello di assistenza e suggerisce spazi di intervento per la riduzione di un'importante voce di spesa.

**Parole chiave** Strisce reattive, Impatto economico, Regione Piemonte, Diabete mellito.

### SUMMARY

**Introduction** The self-monitoring blood glucose by test strips is a proven tool to improve glycaemic control and to contribute to the prevention and reduction of diabetes complications. Some studies suggest that following these guidelines decreases the number and length of hospitalizations, potentially saving health care costs.

**Aims** Aim of this study was to analyze the consumption of strips authorized for the self-monitoring

<sup>1</sup> Servizio Sovrazonale di Epidemiologia, ASL TO3, Regione Piemonte, Grugliasco (Torino).

<sup>2</sup> Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche – ASL TO5, Regione Piemonte, Chieri (Torino).

blood glucose in the Health Local Units and outpatient clinics of the Piedmont Region in 2013. We also studied the economic impact of the consumption of the strips.

**Materials and methods** We selected patients with a daily self-monitoring plan (PAG), active in 2013, from the Regional Diabetics Registry. By a record linkage with the regional archive of outpatient care, each patient was defined “in charge” to a diabetes center if he/she had at least one care service in 2012–2013 for endocrine, metabolic or nutrition disorders. Finally, the count of test strips was evaluated for diabetes centre and type of diabetes.

**Results** At 1 January 2013 the residents with diabetes were approximately 255,000 in Piedmont. Among them, about 100,000 had an active PAG, and at least one access to an outpatient clinic in 2012–2013. The monthly strips authorized were 4.5 million in the 2013, an average of 45 monthly strips by subject. Considering both the type of diabetes and the pharmacological treatment of patients, the study showed that there are significant differences between the clinics distributing and the health districts of the region. Assuming that the cost of a single test strip is 40 cents/Euro, the economic impact estimated is around 1.8 million/Euro a month.

**Conclusions** The study found important differences between diabetes centers about the authorization of the strips for self-monitoring blood glu-

cose. These differences would deserve insights to understand how make more efficient the health care level and reduce a significant cost item.

**Key words** Test strips, Economic impact, Piedmont Region, Diabetes mellitus.

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni stiamo assistendo a una maggiore diffusione del diabete, anche in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione<sup>(1)</sup>. Quindi l'automonitoraggio della glicemia attraverso l'uso delle strisce reattive è ormai uno strumento collaudato per migliorare il controllo glicemico e contribuire alla prevenzione e riduzione delle complicanze del diabete<sup>(2)</sup>. I valori glicemici possono variare durante la giornata e una maggiore consapevolezza del paziente può essere d'aiuto nel monitoraggio costante della propria condizione di salute. Le linee guida indicate dalle società scientifiche italiane AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) sottolineano come sia importate che le persone diabetiche abbiano accesso a tutte le tipologie di dispositivi medici essenziali per la cura di questa malattia, sia a seconda del tipo di diabete e sia in base alla situazione clinica del paziente<sup>(3)</sup>. Secondo queste linee guida, la frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata a seconda dei casi ed è possibile individuare diverse classi di pazienti in funzione della terapia come descritti nella tabella 1. In Italia,

**Tabella 1** Classi di persone con diabete in funzione della terapia e raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo.

	CLASSE 1	CLASSE 2	CLASSE 3	CLASSE 4
<b>TERAPIA</b>	Insulinica intensiva	Insulinica convenzionale o mista	Ipoglicemizzante orale con farmaci	Dietetica e/o con farmaci
<b>RACCOMANDAZIONI SULL'USO E LA PERIODICITÀ DELL'AUTOCONTROLLO</b>	(a) 4 controlli al giorno	(a) controlli quotidiani pari al numero di iniezioni +20% in routine	(a) numero di controlli pari a un profile settimanale	(a) l'efficacia dell'autocontrollo non è dimostrata per questa classe
	(b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico	(b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico	(b) fino a due controlli al giorno con rischio elevato di ipoglicemia o gravi conseguenze dell'ipoglicemia	(b) fa eccezione il diabete gestazionale con frequenza decisa dal dietologo
			(c) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico	

Fonte: Elaborazione Centro Studi Assobiomedica sui dati tratti dagli standard italiani per la cura del diabete AMD–SID 2010.

l'acquisto, la prescrizione e la distribuzione delle strisce per ogni tipologia di paziente vengono gestiti in maniera differente tra le regioni italiane. Alcune indagini evidenziano che seguire queste linee guida porta a un minor numero di ricoveri e a una riduzione del tempo di ospedalizzazione, potenzialmente risparmiando costi sanitari<sup>(4)</sup>.

## OBIETTIVI

Obiettivo dello studio è stato analizzare il consumo di strisce autorizzate per l'automonitoraggio della glicemia nelle diverse ASL e nelle strutture eroganti della Regione Piemonte per l'anno 2013. Inoltre è stata fornita una valutazione sull'impatto economico del consumo delle strisce.

## MATERIALI E METODI

Dal Registro Regionale Diabetici (RRD)<sup>(5)</sup> sono stati selezionati i pazienti aventi un piano di automonitoraggio giornaliero (PAG) attivo nell'anno 2013. Successivamente, attraverso un processo di record linkage con l'archivio unico regionale degli assistiti (AURA), è stato verificato lo stato in vita e la residenza in Regione Piemonte. Mediante un altro record linkage con l'archivio regionale delle prestazioni specialistiche, ogni paziente è stato definito "in carico" a un centro diabetologico nel caso in cui allo stesso paziente fosse stata erogata almeno una prestazione riguardante malattie endocrine, del ricambio e della nutrizione nel biennio 2012-2013 (branche 19 e 85). Tramite un'ulteriore record linkage con il flusso della farmaceutica regionale i soggetti selezionati sono classificati per tipologia di trattamento farmacologico:

- Insulina basale\lenta,
- Insulina basale + rapida (Multiniettivi),
- Ipoglicemizzanti orali secretagoghi,
- Ipoglicemizzanti orali non secretagoghi,
- Nessun trattamento (pazienti in dieta).

Infine tramite le informazioni presenti sul RRD, è stato possibile il conteggio delle strisce autorizzate che sono state valutate per struttura erogante, per tipologia di diabete (tipo 1, tipo 2 e altro tipo) e tipo di trattamento farmacologico seguito dal paziente. Inoltre, al fine di analizzare l'impatto economico sulla spesa sanitaria regionale<sup>(6)</sup>, per ogni striscia consumata è stato posto un valore standard di 40 cent/€ ovvero circa quanto le Aziende Sanitarie del Piemonte rimborsavano nel 2013 alle farmacie convenzionate.

## RISULTATI

Al primo gennaio 2013 sono risultati circa 255.000 residenti in Piemonte con diabete (cioè iscritti al RRD); tra questi, quasi 100.000 avevano un PAG attivo per l'anno 2013 e almeno una prestazione specialistica riguardante malattie endocrine nel biennio 2012-2013 e sono quindi stati considerati "in carico" ad un servizio di diabetologia.

Le strisce mensili autorizzate nell'anno 2013 sono risultate 4,5 milioni, con una media di 45 strisce mensili per soggetto; in particolare circa 40 strisce per i pazienti con diabete di tipo 2 e approssimativamente 110 strisce per i soggetti con diabete di tipo 1.

Lo studio ha evidenziato la presenza di significative differenze tra strutture eroganti, e di conseguenza tra i distretti sanitari della Regione. I grafici seguenti mostrano chiaramente le differenze tra le strutture eroganti piemontesi in entrambi i tipi di diabete (Figure 1, 2).

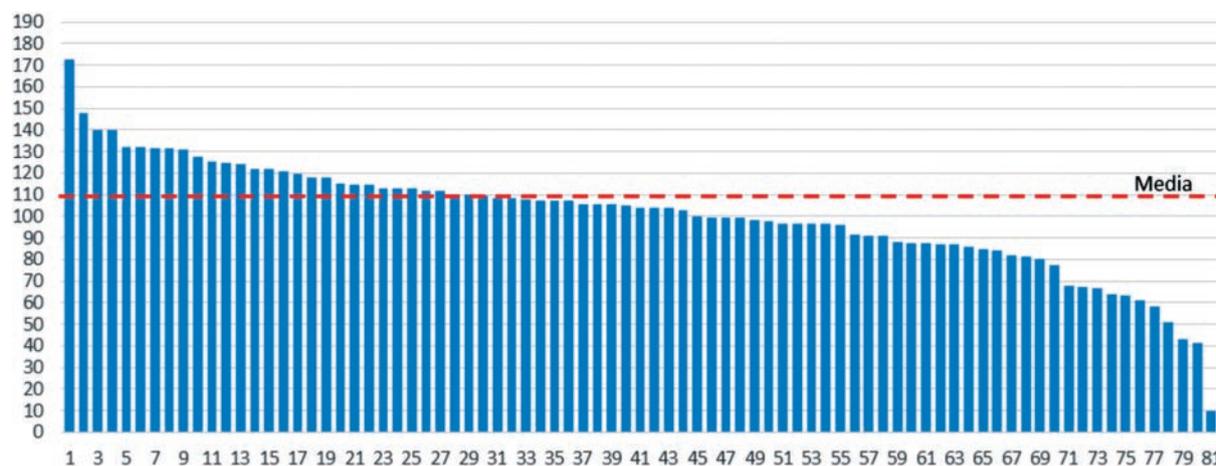
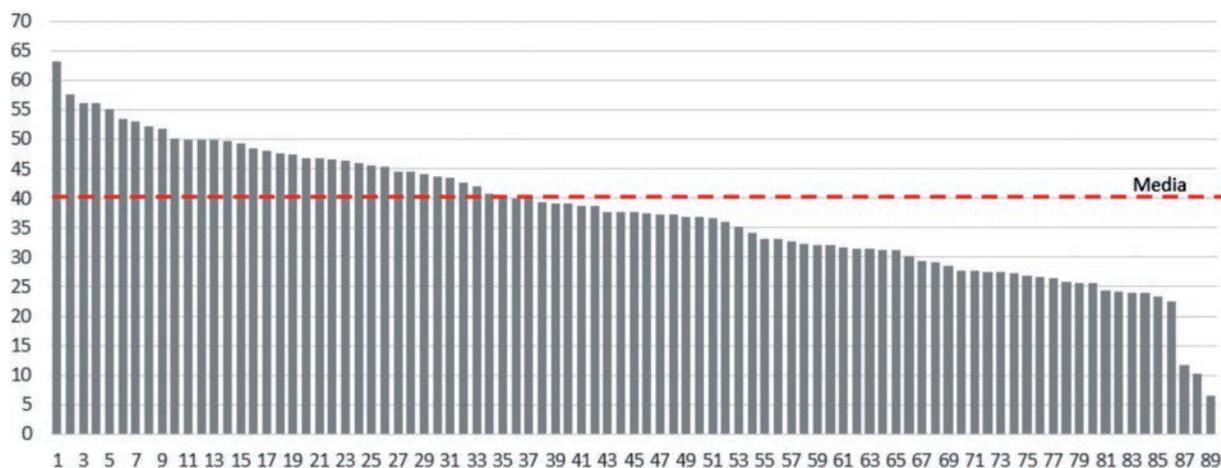


Figura 1 Ranking delle strutture eroganti per pazienti con diabete di tipo 1. Valore: media strisce mensili autorizzate.



**Figura 2** Ranking delle strutture eroganti per pazienti con diabete di tipo 2. Valore: media strisce mensili autorizzate.

Anche considerando il trattamento farmacologico prescritto al paziente (insulino trattato – ipoglicemizzanti orali), persistono importanti differenze nella media di strisce autorizzate tra le strutture eroganti con almeno 500 pazienti in carico (Tabella 2). Ad esempio, gli insulino trattati con diabete di tipo 2 consumano una media di 65 strisce mensili, ma con una consistente variazione tra 36 e 90 strisce mensili circa. Similmente, tra i pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali, si osserva una variazione di consumo di strisce mensili tra 5 e 22, con una media appena superiore a 15.

Ponendo a 40 centesimi il costo della singola striscia reattiva, la stima dell’impatto economico in generale è circa 1,8 milioni di Euro mensili, ovvero oltre 21 milioni di Euro all’anno. Non a caso il Piemonte sarà la prima regione italiana ad avere un prezzo “controllato” per le strisce<sup>(7)</sup>. In attesa della definizione del-

la gara e della successiva aggiudicazione, la Regione acquisterà direttamente le strisce dalla Sanofi, che ha vinto la gara nazionale indetta dalla Consip (società del Ministero delle Finanze), la quale ha posto a 20 centesimi il rimborso per ogni striscia (esclusi i prezzi di distribuzione). Questo prezzo consentirà alla Regione Piemonte di risparmiare circa il 30% della quota annuale.

## CONCLUSIONI

Lo studio ha evidenziato importanti differenze tra centri diabetologici nell’autorizzazione delle strisce per l’automonitoraggio della glicemia. Queste difformità sul territorio meriterebbero approfondimenti al fine di capire come e dove rendere più efficiente il livello di assistenza e suggerisce spazi di intervento per la riduzione di un importante voce di spesa regionale.

**Tabella 2** Dati riassuntivi per strutture eroganti con almeno 500 pazienti\* in carico.

TRATTAMENTO	NUMERO STRUTTURE	MEDIA PAZIENTI IN CARICO	MIN	MAX	SUM
INSULINO TRATTATI	53 su 93 complessive	779,23	180	3155	41299
IPOGLICEMIZZANTI ORALI		775,23	186	3615	41087
TRATTAMENTO		MEDIA STRISCE AUTORIZZATE PER PAZIENTE	MIN	MAX	SUM
INSULINO TRATTATI		65,02	36,71	90,67	2685260,98
IPOGLICEMIZZANTI ORALI	15,66	5,89	22,46	643422,42	

\* Pazienti con diabete di tipo 2.

**BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

1. Istituto nazionale di statistica - ISTAT. Il diabete in Italia; Anni 2000-2011. Disponibile al sito: <http://www.istat.it/it/files/2012/09/Il-diabete-in-Italia.pdf?title=Il+diabete+in+Italia+-+24%2Fset%2F2012+-+Testo+integrale.pdf>
2. Giaccari A, Grassi G, Ozzello A. Self-monitoring of blood glucose: guideline application rather than utilization restrictions on testing strips has potential to reduce diabetes healthcare costs in Italy. *Diabetes Technol Ther* 14(10):862-7, 2012.
3. Centro Studi Assobiomedica. Analisi della normativa sull'accesso ai dispositivi per persone con diabete. Quantitativi, prescrizione e distribuzione di dispositivi medici per l'autocontrollo e l'iniezione di insulina. N. 19 - Novembre 2013. Disponibile al sito: <http://www.assobiomedica.it/static/upload/ana/analisi-19.pdf>
4. Colombo GL, Torre E, Bruno GM, Di Matteo S. Il costo della distribuzione diretta di sistemi di automonitoraggio della glicemia: un modello di analisi economica. *ClinicoEconomics - Italian Articles on Outcomes Research* 9:13-24, 2014.
5. Gnani R, Karaghiosoff L, Dalmaso M, Bruno G. Validazione dell'archivio di esenzione per diabete della Regione Piemonte: vantaggi e limiti per un uso epidemiologico. *Epidemiol Prev* 30:59-64, 2006.
6. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: the population - based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 8:684-90, 2012.
7. Deliberazione della Giunta Regionale 7 settembre 2015, n. 16-2070. Sperimentazione in accordo tra l'Amministrazione regionale e le Associazioni FEDERFARMA-Piemonte e ASSOFARM Piemonte della modalità in distribuzione per conto (DPC) dei presidi di assistenza integrativa per diabetici e per incontinenza. Disponibile al sito: [http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2015/38/attach/dgr\\_02070\\_1030\\_07092015.pdf](http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2015/38/attach/dgr_02070_1030_07092015.pdf).

# Electronic devices for clinical data

## Dispositivi elettronici e clinical data



**B. Pintaudi**

basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

### SUMMARY

Electronic devices are useful tools for understanding diabetes-related mechanisms and phenomena and, more importantly, for improving the level of disease management. They can be important in quality of care programs allowing to speed up the process of data measurement. The aim of quality of care initiatives is to measure the clinical activity in order to find specific area for improving the level of care. They are based on the use of “quality indicators” (structural, process and outcome indicators), a series of parameters by which the extent of quality of care can be ascertained. Most of the studies on quality of care have involved type 1 or type 2 patients, women with diabetes in pregnancy (both pre-gestational and gestational) being excluded. At international level few initiatives aiming to investigate the level of caring pregnant women with diabetes exist. In Italy the Plan on diabetes, an official document written by the National Commission on Diabetes of the Italian Ministry of Health, recommends to reach perinatal and maternal outcomes similar to those of pregnancies not complicated by diabetes. Among possible strategies to reach this objective data collection and its analysis was suggested. In this line a new initiative is promoted by the Italian Diabetes and Pregnancy Study Group. Its name is “Gravidanza Italia” and it will involve diabetes Centers at a national level. The project includes several phases: creation of a network of diabetes centers with the same electronic medical record; identification of pregnancy-specific indicators; development of a Pregnancy Data File; data extraction and periodic sending of Pregnancy Data File; centralized analysis of the data and their publication; benchmarking activities. The project will describe the profiles of care of pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes in Italy in order to provide a tool for improving the quality of care.

<sup>1</sup> S.S.D. Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda.

**Key words** Electronic devices, Quality of care, Diabetes in pregnancy.

### RIASSUNTO

I dispositivi elettronici sono strumenti utili per la comprensione dei meccanismi e dei fenomeni legati al diabete e, soprattutto, per migliorare il livello di gestione della malattia. Essi possono essere importanti nei programmi di qualità di cura consentendo di accelerare il processo di rilevamento dei dati. Scopo delle iniziative incentrate sulla qualità di cura è quello di misurare l'attività clinica per trovare determinate aree di miglioramento del livello di assistenza. Essi si basano sull'uso di “indicatori di qualità” (strutturali, di processo e di esito), una serie di parametri attraverso cui il grado di qualità delle cure può essere constatato. La maggior parte degli studi sulla qualità di cura hanno coinvolto pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2, mentre le donne con diabete in gravidanza (sia pre-gestazionale che gestazionale) sono state il più delle volte escluse. A livello internazionale esistono poche iniziative volte ad indagare il livello di cura di donne gravide con diabete. In Italia il Piano sul diabete, un documento ufficiale prodotto dalla Commissione Nazionale sul Diabete del Ministero della Salute, raccomanda di ottenere esiti perinatali e materni simili a quelli delle gravidanze non complicate da diabete. Tra le possibili strategie per raggiungere tale obiettivo è stata suggerita la raccolta di dati e la loro analisi. In questa linea una nuova iniziativa è stata promossa dal Gruppo di studio italiano diabete e gravidanza. Il suo nome è “Gravidanza Italia” e coinvolgerà i centri di diabetologia a livello nazionale. Il progetto prevede diverse fasi: la creazione di una rete di centri di diabetologia con la stessa cartella clinica elettronica; l'identificazione di indicatori specifici per la gravidanza; lo sviluppo di un File Dati Gravidanza; l'estrazione dei dati e l'inizio periodico del File Dati Gravidanza; l'analisi cen-

tralizzata dei dati e la loro pubblicazione; attività di benchmarking. Il progetto descriverà i profili di cura delle donne in gravidanza con diabete gestazionale e pre-gestazionale in Italia al fine di fornire uno strumento utile a migliorare la qualità delle cure.

**Parole chiave** Dispositivi elettronici, Qualità di cura, Diabete in gravidanza

In recent years new electronic devices have represented a useful tool for understanding diabetes-related mechanisms and phenomena and, more importantly, for improving the level of disease management<sup>(1)</sup>. Continuous glucose monitoring systems, insulin pumps, instruments for self monitoring blood glucose, e-health platforms, telemedicine systems changed the perspective of diabetes care. All these devices allow to catch a lot of information on clinical parameters. A growing need for information on clinical data should be recognized. Big data represent a significant source that can give clinical answers faster and more consistently than single clinical studies<sup>(2)</sup>. The analysis of clinical data can be finalized to different aims. It can be important for data management, research projects, funding allocation, education and other purposes.

However, one of its main utility on the part of health care professionals is allowing to measure each own clinical activity in order to find specific area for improving the level of care. This is the core of all the initiatives in the field of quality of care. In this context the use of electronic devices can speed up the process of measurement by avoiding the waste of time needed for data achievement.

In the last decades several international health organizations, both public and private, have promoted initiatives focused on measuring and improving the quality of care in people with diabetes. They are based on the use of “quality indicators”, a series of parameters by which the extent of quality of care can be ascertained. We can distinguish between three kinds of indicators: structural, process and outcome indicators. The first are represented by all structural and organizational aspects of the Centers and health care providers’ characteristics. Process measures are all the diagnostic, preventive, curative and rehabilitative implemented procedures. Finally, outcome measures define those parameters that allow to assess changes, favorable or adverse, in the state of health of a person, group or community, that can be attributed to the received assistance. It is possible to make a distinction between intermediate out-

come measures, that are short-term assessments of changes in the quality of care of the patient, and final outcome measures, that are long-term evaluations. Quality of care has been studied and evaluated in diabetes settings<sup>(3,4)</sup>. At international level there are both cross-sectional and prospective studies that have assessed the level of care comparing to standard references<sup>(5,6)</sup>. In Italy since 2006 an important ongoing initiative that is called AMD Annals exists. This initiative is mainly focused on quality of care<sup>(7,8)</sup>. Trends over 8 years in quality of diabetes care resulting from the AMD Annals continuous quality improvement initiative showed a progress in quality of diabetes care<sup>(9)</sup>. One of the main advantage of AMD Annals is that it represent a physician-led effort not requiring allocation of extra-economic resources, which is easy to implement and deeply rooted in routine clinical practice. Most of the studies on quality of care have involved type 1 or type 2 patients, women with diabetes in pregnancy (both pre-gestational and gestational) being excluded. At international levels we can find few initiatives aiming to investigate the level of caring pregnant women with diabetes. One of the first similar initiative was the DIABCARE Quality Network in Europe, a model for quality management in chronic diseases including diabetes in pregnancy<sup>(10-12)</sup>. Its main aim was to monitor the targets of the St Vincent Declaration and the implementation of quality management in diabetes care. However, despite the important design and scope its diffusion was limited in the time. Maybe the first pregnancy-oriented initiative was the OBStretical Quality Indicators and Data collection (OBSQID) project, a pan-European network of researchers, healthcare providers, professional institutions and associations using agreed key quality indicators and served by a common database<sup>(13)</sup>. OBSQID was based on the general concept of continuous assessment, management and development of quality of care and was geared to perinatal medicine. It identified ‘best practices’ and allowed for the exchange and transfer of knowledge and expertise through ‘twinning’ or collaborative partnerships. With the aim to compare the use of paper, standalone and networked electronic processes for a sustainable, systematic international audit of diabetes in pregnancy care the Australian ADIPS pilot National Diabetes in Pregnancy Audit Project was promoted<sup>(14)</sup>. More recently in UK the North West Diabetic Pregnancy Audit was performed<sup>(15)</sup>. These annual audit reports allow the assessment of current management and outcomes for diabetic pregnancies at a regional and local level. The data collection methodology implied the required participation of a data

collection coordinator and a responsible individual in each diabetes unit who had to notify new diabetes in pregnancy cases and to record the outcomes of the pregnancy once it was completed. This initiative was started with great enthusiasm, however, barriers to data collection in routine care were recognized<sup>(46)</sup>. In particular logistical challenges, limited resources and poor IT infrastructures were the main problems. Having the possibility to obtain data automatically could represent a way to solve all the problems linked to the data collection.

In Italy in 2013 the Plan on diabetes, an official document written by the National Commission on Diabetes of the Italian Ministry of Health, was published<sup>(47)</sup>. The most important goal for gestational diabetes and diabetes in pregnancy recommended by the Plan is “to reach perinatal and maternal outcomes similar to those of pregnancies not complicated by diabetes”. Among possible strategies to reach this objective data collection and its analysis was suggested by the Plan. Following on the recommendations of the National Plan the need to describe the profiles of care of pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes in Italy, in order to provide a tool for improving the quality of care, has been recognized. In this line a new initiative is now promoted by the Italian Diabetes and Pregnancy Study Group. Its name is “Gravidanza Italia” and it will involve diabetes Centers at a national level. The project includes several phases:

- Creation of a network of diabetes centers with the same electronic medical record;

- Identification of pregnancy-specific indicators;
- Development of a Pregnancy Data File;
- Data extraction and periodic sending of Pregnancy Data File;
- Centralized analysis of the data and their publication;
- Benchmarking activities.

In Italy most of diabetes centers use the same electronic clinical record. Among them almost 130 diabetes centers use a specific section of the electronic clinical record that is dedicated to pregnancy. It allows to record information on several pregnancy-related parameters: laboratory tests, anthropometric measures, risk factors for the development of GDM and diagnostic test for its detection, fetal ultrasound parameters, therapy, fetal outcomes. It is important to emphasize that the quality of care measured with medical records is affected by the level of completeness and accuracy with which information is recorded. Moreover, the lack of information is to itself a bad quality of care indicator.

Pregnancy-specific indicators are represented by descriptive, process, intermediate outcome and final outcome indicators. Some examples of these indicators are reported in tables 1-4. One of the main difference between initiatives of quality of care involving pregnant women compared to those involving subjects out of pregnancy is that pregnancy allows to collect data on final outcomes that is very limited in type 1 or type 2 diabetes.

**Table 1** Pregnancy-specific descriptive indicators.

Number of GDM cases on total women screened
Number of T1D pregnant cases on total women screened
Number of T2D pregnant cases on total women screened
Mean age of the cared population
Distribution of the cared population according to parity
Distribution of the cared population according to the number of risk factors for GDM at 16–18 gestational weeks
Distribution of the cared population according to the number of risk factors for GDM at 24–28 gestational weeks
% of patients with OGTT performed at 16–18 gestational weeks resulted positive for GDM
% of patients with OGTT performed at 24–28 gestational weeks resulted positive for GDM
Distribution of the cared population according to the altered OGTT glucose value
Mean HbA1c levels

**Table 2** Pregnancy-specific process indicators.

Distribution of the cared population with T1d and T2D according to the glucose-lowering treatment (before, during and after pregnancy)
Distribution of the cared population according to the antihypertensive treatment
Number of visits per year according to treatment
Mean duration of insulin treatment
Mean number of insulin units a day
Women performing self-monitoring blood glucose (mean number of tests a day)
Mean number of HbA1c tests
Mean number of BP measurements
% of patients with GDM who performed f-up OGTT within one year after delivery
% of women with GDM or T2D who continue insulin after delivery
Women with T1D o T2D screened for urinary albumin
Women with T1D o T2D screened for retinopathy

**Table 3** Pregnancy-specific intermediate outcome indicators.

Mean HbA1c levels
Mean HbA1c levels according to treatment
Mean HbA1c levels according to age classes
Women with T1D or T2D with HbA1c levels $\leq$ 7.0% before pregnancy
Women with T1D or T2D with HbA1c levels $\leq$ 7.0% during pregnancy
Women with T1D or T2D with HbA1c levels $\leq$ 7.0% after pregnancy
Women with BP < 140/90 mmHg
Hypertensive women with BP < 140/90 mmHg
Women with BP $\geq$ 140/90 mmHg in treatment
Women with BP $\geq$ 140/90 mmHg not in treatment
Mean LDL-cholesterol levels
Women with LDL-cholesterol levels < 100 mg/dl
Women with LDL-cholesterol levels $\geq$ 130 mg/dl
% of women with albuminuria before and during pregnancy

**Table 4** Pregnancy-specific final outcome indicators.

Large for Gestational Age (LGA)
Small for Gestational Age (SGA)
Neonatal hypoglycemia
Cesarean delivery
NICU admission
Gestational hypertension
Preeclampsia
Eclampsia
Stillbirth
Gestational week of the delivery
Amniotic fluid alteration
Malformation
Mortality rate
Final outcomes according to insulin therapy

To build the indicators it is essential having information on several parameters collected in the electronic medical records. With this purpose the Pregnancy Data File, which is a standardized set of data flow from electronic medical records has been developed. It is made by specific parameters present in the electronic medical records to which a unique code, the relative unit of measurement in the case of anthropometric or laboratory data, the type (numeric or text), the size of the field, the format and the range of plausible values, the ICD-9 code in the case of procedures or the ATC code in the case of fields indicating drugs have been assigned. Therefore the Pregnancy Data File represents an essential tool by which it is possible to translate the clinical information contained in the electronic medical record in a statistically analyzable format.

All the involved diabetes Centers will give their data which will be aggregated and analyzed anonymously. The entire project will lead to scientific publications. The impact of this initiative will be great for several reasons. First, it will represent a national picture of the level of care of pregnant women with pre-gestational diabetes and with GDM. Second, starting from the actual level of care each diabetes Center will be able to improve their attention in caring for these women. Third, it will give a strong tool to stakeholders for healthcare plans and benchmarking initiatives. The analysis of clinical data is a need now and will be increasingly important in the near future. Healthcare providers should understand this and should integrate smart electronic devices in their clinical practice. Only the measurement and the benchmarking will lead to more favorable outcomes and consequently to a better level of care.

## CONFLICT OF INTEREST

Nothing to declare.

## BIBLIOGRAPHY

1. Garvey K, Wolfsdorf JL. The Impact of Technology on Current Diabetes Management. *Pediatr Clin North Am* 62(4):873-88, 2015.
2. Kessel KA, Combs SE. Review of Developments in Electronic, Clinical Data Collection, and Documentation Systems over the Last Decade – Are We Ready for Big Data in Routine Health Care? *Front Oncol* 6:75, 2016.
3. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogach LM, Clauser SB, Parrott MA. The Diabetes Quality Improvement Project: Moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care* 24:1815-20, 2001.
4. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, Halperin I, Vachon B, Ramsay T, Manns B, Tonelli M, Shojania K. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379(9833):2252-61, 2012.
5. Peters AL, Legorreta AP, Ossorio RC, Davidson MB. Quality of outpatient care provided to diabetic patients. A health maintenance organization experience. *Diabetes Care* 19(6):601-6, 1996.
6. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, Narayan KM. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 144(7):465-74, 2006.
7. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C et al.; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 31:2166-8, 2008.
8. Nicolucci A, MC Rossi, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D et al. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: The AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 27:1041-8, 2010.
9. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 52(3):557-71, 2015.
10. Piwernetz K, Home PD, Snorgaard O, Antsiferov M, Staehr-Johansen K, Krans M. Monitoring the targets of the St Vincent Declaration and the implementation of quality management in diabetes care: the DIABCARE initiative. The DIABCARE Monitoring Group of the St Vincent Declaration Steering Committee. *Diabet Med* 10(4):371-7, 1993.
11. Gerlach K, Kaeding A, Kottmair S, Westphal D, Henning G, Piwernetz K. The implementation of a quality-net as a part of the European project DIABCARE Q-Net. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2(2):98-104, 1998.
12. Piwernetz K. DIABCARE Quality Network in Europe – a model for quality management in chronic diseases. *Int Clin Psychopharmacol* 16 Suppl 3:5-13, 2001.
13. Johansen KS, Hod M. Quality development in perinatal care – the OBSQID project. *OBStetrical Quality Indicators and Data. Int J Gynaecol Obstet* 64(2):167-72, 1999.
14. Simmons D, Cheung NW, McIntyre HD, Flack JR, Lagstrom J, Bond D, Johnson E, Wolmarans L, Wein P, Sinha AK; ADIPS National Diabetes in Pregnancy Audit Project Team. The ADIPS pilot National Diabetes in Pregnancy Audit Project. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 47(3):198-206, 2007.
15. Young RJ, Holmes EM, Casson IF, Maresh M. The North West Diabetic Pregnancy Audit: a practical system for multi-centre diabetic pregnancy audit. *Diabet Med* 25(4):496-500, 2008.
16. Murphy HR, Bell R, Holt RI, Maresh M, Todd D, Hawdon J, Young B, Holman N, Hillson R, Lewis-Barned N; National Pregnancy in Diabetes Audit Steering Group. The National Pregnancy in Diabetes Audit: measuring the quality of diabetes pregnancy care. *Diabet Med* 30(9):1014-6, 2013.
17. Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria – Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla malattia diabetica. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1885\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf).

# Ciclicità mestruale, qualità del sonno e attività fisica non strutturata: impatto sul compenso glicemico in donne affette da diabete mellito tipo 1

Menstrual cyclicity, sleep efficiency and unplanned physical activity: glycemic response in women suffering from T1DM



E. Gamarra<sup>1</sup>, F. Fop<sup>2</sup>, G. Beccuti<sup>1</sup>, A. Bisio<sup>1</sup>, G. Grassi<sup>1</sup>

giorgio.grassi@gmail.com

## RIASSUNTO

**Introduzione** Le evidenze scientifiche sulla correlazione tra ciclo mestruale, qualità del sonno e compenso glicemico sono eterogenee in termini di popolazioni, metodi di indagine e conclusioni.

**Scopo del Lavoro** Il nostro studio pilota ha l'obiettivo di evidenziare eventuali differenze nel controllo glicemico/fabbisogno insulinico, la presenza di un modello inter/intra-individuale di variabilità, la correlazione tra efficienza del sonno, attività fisica non pianificata e risposta glicemica durante le fasi del ciclo.

**Materiale e metodi** Lo studio è stato condotto in un campione di 10 paz. affette da DMT1 in terapia con MDI/CSII seguite per 4 cicli mestruali consecutivi tramite RT-CGM ed activity-sleep-tracker. L'ovulazione è stata identificata con test urinario (picco di LH) e dosaggio del progesterone ematico; ogni paz. ha compilato il questionario PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) sulla qualità del sonno. Durante 120gg di valutazione sono stati rilevati e usati per l'analisi 221.106 valori di glucosio (24.567 dati/donna e 6.700 dati/ciclo), il fabbisogno insulinico (totale, basale, boli), l'efficienza del sonno e i risvegli notturni di 448 notti (56 notti/donna), il numero di passi di 547 gg (61 gg/donna).

**Risultati** Nella popolazione studiata, confermiamo: aumento della glicemia media in fase luteale precoce/periovulatoria (SS), aumento della variabilità glicemica in fase luteale precoce/tardiva o periovulatoria (SS), aumento delle ipoglicemie (<70 mg/dl) in fase foll precoce/tardiva ed iperglicemie (>180 mg/dl) in fase luteale precoce (SS), non variazioni SS del fabbisogno insulinico nelle diverse fasi del ciclo (riscontro di minime variazioni del fabbisogno in 6/9 paz.). Pur utilizzando strumenti di valutazione del sonno non validati in ambito scientifico e non standardizzati al gold standard (polisonnografia), abbiamo effettuato alcune osservazioni qualitative meritevoli di ulteriori indagini: assenza di variazioni intra-individuali dell'efficienza del sonno durante le fasi del ciclo; elevato numero di risvegli notturni registrati (7.25/donna/notte); coerenza tra dati forniti dal tracker e punteggio PSQI. Abbiamo infine osservato una riduzione non SS dei passi/die in fase periovulatoria/lut in 8/9 donne.

**Conclusioni** Il nostro studio conferma l'incremento (statisticamente significativo) di glicemia media e variabilità glicemica in fase luteale e/o periovulatoria e la maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemia ( $\leq 70$  mg/dl) in fase follicolare e di iperglicemia ( $\geq 180$  mg/dl) in fase luteale precoce. Per quanto riguarda la posologia insulinica, abbiamo riscontrato minime variazioni, non significative, in sei pazienti. Uno degli obiettivi dello studio è stato valutare il sonno durante le fasi del ciclo mestruale, attraverso dispositivi non invasivi e di facile utilizzo. Tali strumenti, seppur non scientificamente validati né standardizzati al gold standard (polisonnografia), ci hanno consentito di effettuare osservazioni qualitative (su un totale di 448 notti) sulla base delle quali è possibile formulare alcune ipotesi

<sup>1</sup> S.C.U. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Città della salute e della scienza, Torino.

<sup>2</sup> Divisione Nefrologia Dialisi e Trapianti, Città della salute e della scienza, Torino.

meritevoli di ulteriori indagini. Non abbiamo riscontrato variazioni intra-individuali significative in termini di efficienza del sonno durante le fasi del ciclo mestruale; solamente in due pazienti è stata rilevata una riduzione di tale variabile durante la fase luteale (-13% e -8%). I punteggi PSQI hanno dato risultati coerenti con l'efficienza registrata dai tracker in 5/8 donne: un punteggio PSQI >5, indicativo di disturbi del sonno, corrispondeva a un'efficienza del sonno <90%, mentre punteggi PSQI minori si associavano ad efficienze >90%.

**Parole chiave** Ciclicità mestruale, Sonno, Attività fisica, Compenso glicemico, Diabete mellito tipo 1.

## SUMMARY

**Introduction** Scientific evidences available in literature regarding the correlation between female menstrual cycle, sleep quality and glycemic response are heterogeneous.

**Aim of the study** Our study aim is to point out further correlations between the variables mentioned in a sample of type 1 diabetic patients, in order to find which ones deserve further investigations to become clinically relevant. Endpoints: statistically significant differences in mean blood glucose (MBG), glycemic variability (GV), insulin intake (II) during menstrual cycle phases; correlation between sleep efficiency (SE), unplanned physical activity (PA) and glycemic response throughout the menstrual cycle.

**Materials and methods** 10 T1DM women followed up at the A.O.U. Città della Salute e della Scienza or the A.O. Ordine Mauriziano in Turin, in CSII or MDI therapy, were recruited. RT-CGM data, activity and sleep tracker (iHealth®) to monitor unplanned PA and sleep were collected. To establish ovulation, a digital test was used in order to notice the urinary LH peak. During the 120 days continuous evaluation, we analyzed: glucose values, Insulin intake, Sleep efficiency (SE), nocturnal awakenings, Steps/day, PSQI test (Pittsburg Sleep Quality Index).

**Results** In the studied population, we confirm: increase of MBG in early luteal phase (ELP) or periovulatory phase (PP), Increase of GV in ELP or PP, increased number of hypoglycemic episodes (<70 mg/dl) in early or late follicular phase and increased number of hyperglycemic episodes (>180 mg/dl) in early luteal phase, minimal variations regarding insulin in-

take, no significant intra-individual variations in SE throughout the menstrual cycle, coherent results in a compared valuation of PSQI scores and SE, decrease of the number of steps/day in PP and luteal phase.

**Conclusions** Our study confirms the increase (statistically significant) of average blood glucose and glycemic variability in the luteal phase and/or periovulatory and more often (statistically significant) of hypoglycemia ( $\leq 70$  mg/dl) in the follicular phase and hyperglycemia ( $\geq 180$  mg/dL) in the early luteal phase. Regarding insulin intake, we found minimal and insignificant variations in six patients only. One of the targets of the study was to evaluate sleep during menstrual cycle through non invasive and easy-to-use devices. Even though those are not scientifically approved devices, not standardized to the gold standard (polysomnography), they let us make qualitative observations (on 448 nights in total) on which grounds it is possible to make some assumptions that may deserve further investigations. We didn't find significant intra-individual variations in sleep efficiency throughout the menstrual cycle in each woman, except two patients who present a reduction of that variable during the luteal phase (-13% and -8%). The number of sleep awakenings registered was rather high (7,25 awakenings/night/woman, range 5-10), higher than the awakenings really felt by the patients. A compared valuation of PSQI total scores and the sleep efficiency registered by the tracker gave coherent results in 5 out of 8 women: a PSQI score >5, that indicates sleep disorders, matched with a sleep efficacy < 90%, while lower PSQI scores matched a sleep efficacy >90%.

**Key words** Menstrual cyclicity, Sleep, Physical activity, Blood glucose control, Diabetes mellitus type 1.

## INTRODUZIONE

L'influenza degli ormoni sessuali sulla sensibilità insulinica nelle donne è un dato noto dalla letteratura; restano tuttavia poco chiari i meccanismi che correlano ciclo mestruale e insulino sensibilità.

Alcuni studi su donne sane avrebbero infatti rilevato un'alterazione della sensibilità insulinica (mediante oral glucose tolerance test – OGTT o intra-venous glucose tolerance test – IVGTT) in contrasto con altri dati da cui non emergerebbero significative alterazioni. Già nel 1999 Pulido et al.<sup>(4)</sup>, in uno studio su 12 donne sane valutate mediante IVGTT in fase follicolare e in fase luteale, documentarono una riduzione dell'insulino sensibilità (IS) in fase luteinica, postulando un ruolo de-

gli steroidi sessuali (alta concentrazione sia di estrogeni che di progesterone) mediato da meccanismi agenti sul recettore insulinico e da meccanismi post recettoriali.

Alla luce dell'ipotesi di una maggiore prevalenza di disturbi del ciclo in donne giovani, un secondo studio prospettico, pubblicato su *Fertility and Sterility* nel 2010<sup>(2)</sup>, ha focalizzato l'attenzione sulla correlazione tra livelli di HbA1c, dose insulinica ed irregolarità mestruali in adolescenti affette da DMT1: gli autori hanno evidenziato come anche in adolescenti diabetiche in ottimo controllo glicemico possano essere riscontrate alterazioni del ciclo, che tuttavia sarebbero tanto più severe quanto peggiore risulta il grado di compenso. L'HbA1c rappresentava infatti l'unico fattore di rischio con impatto sulla durata del ciclo mestruale (con un incremento di 5.1 giorni per ogni punto % di HbA1c), mentre una maggiore dose insulinica giornaliera risultava correlabile ad una maggiore variabilità dei cicli. I meccanismi ipotizzati dagli autori spaziano da un'alterazione ipotalamica (ipogonadismo ipogonadotropo) ad un effetto diretto dell'iperglicemia e/o dell'insulina sugli oociti (con ritardo maturativo e aumento dell'apoptosi e/o anomalie nella steroidogenesi o follicologenesi) ad ancora meccanismi autoimmuni (Ab anti ovaio).

La disponibilità di nuove tecnologie ha incrementato la possibilità di ottimizzazione del compenso glicemico attraverso una sempre più accurata identificazione dei pattern glicemici del paziente ed un conseguente adeguamento sartoriale della terapia insulinica.

Uno dei problemi di tutti gli studi mirati ad evidenziare una correlazione tra ciclicità mestruale e insulino resistenza o compenso glicemico, prima dell'avvento dei CGM, consisteva nel fatto che l'analisi era sempre focalizzata su periodi temporali limitati all'interno del ciclo mestruale (tipicamente 3 giorni in fase follicolare + 3 giorni in fase luteale) e nessuna di esse valutava l'intero ciclo femminile.

Il primo studio in cui venne utilizzato un CGM per l'identificazione di un pattern glicemico e della sua eventuale riproducibilità nei vari cicli mestruali fu condotto da Goldner et al. e pubblicato su *Diabetes Technology & Therapeutics* nel 2004<sup>(3)</sup>. Gli autori dello studio identificarono un incremento riproducibile della frequenza di iperglicemia (glicemia >140 mg/dl) durante la fase luteale in due donne, con una correlazione positiva tra iperglicemia e livelli di progesterone (dato statisticamente significativo) e negativa tra iperglicemia e livelli di estrogeni (dato statisticamente significativo). Analoga correlazione era riportata tra insulino sensibilità (prodotto glicemia-insulina) e livelli ormonali. Non vi era invece evidenza di alcun pattern glicemico ciclo-correla-

to nelle altre due donne studiate. Sebbene il pattern iperglicemico luteale non fosse evidenziabile in tutte le donne, il profilo di ciascuna era riproducibile tra i cicli. Non veniva infine evidenziata alcuna variabilità nella dieta e attività fisica correlabile al ciclo.

Un secondo lavoro pubblicato su *Diabetes Care* nel 2013<sup>(4)</sup>, condotto su 6 donne affette da DMT1 e con analoghi criteri di inclusione rispetto al precedente studio citato, ha utilizzato il CGM per la valutazione del compenso glicemico.

Tuttavia il monitoraggio veniva impiegato solo per 72 ore in fase follicolare (giorni 4-8) e altrettante ore in fase luteale (giorni 18-22).

Anche in questo caso gli autori evidenziarono in fase luteale un incremento del tempo in iperglicemia (28.5 vs 22.8%), una glicemia 2h post colazione, 2h post pranzo e prima di cena più elevate (rispettivamente 199 vs 163 mg/dl, 150 vs 110 mg/dl, 178 vs 139 mg/dl), ed una riduzione delle ipoglicemie (10.7 vs 15.8%) rispetto alla fase follicolare, mentre il numero di episodi di ipoglicemie notturne era simile nelle due fasi del ciclo. Un ultimo recente lavoro è stato presentato all'ATTD 2014 da Brown et al.<sup>(5)</sup>

Esso ha analizzato il pattern glicemico di 12 donne affette da DMT1 in terapia con CSII durante 3 cicli mestruali, utilizzando il CGM Dexcom Platinum.

Le fasi del ciclo venivano identificate tramite test urinario e prelievi ematici.

I risultati hanno messo in evidenza un aumento del rischio iperglicemico (HBGI) in fase luteale precoce (particolarmente nelle donne con un picco del livello di estradiolo prima dell'ovulazione), un aumento del rischio ipoglicemico (LBGI) in fase follicolare ed un incremento della variabilità glicemica (ADRR) dopo l'ovulazione con una lenta riduzione nel corso della fase luteale. L'insulino sensibilità risultava minore in fase luteale medio-tardiva, mentre la posologia insulinica giornaliera e l'intake calorico e di CHO non hanno mostrato variazioni significative.

Nel complesso gli studi sono concordi nel sostenere l'utilità del CGM che, utilizzato per uno o più cicli mestruali nelle donne affette da DMT1, potrebbe consentire di identificare eventuali fluttuazioni metaboliche e pattern glicemici ricorrenti sulla base dei quali attuare modifiche terapeutiche volte all'ottimizzazione del compenso glicemico e quindi alla riduzione delle complicanze acute e croniche della malattia.

Diversi studi hanno cercato di far luce sull'impatto delle variazioni ormonali caratteristiche del ciclo mestruale femminile sulla qualità del sonno<sup>(6-9)</sup>.

In relazione al sonno, sebbene la percezione soggettiva delle donne sia di una peggiore qualità subito prima e durante il flusso mestruale, la sua durata e composi-

zione restano sostanzialmente invariate nelle fasi del ciclo, ad eccezione di un incremento della frequenza dell'attività spindle rilevabile all'EEG e di una minore riduzione del sonno REM in fase luteale<sup>(10)</sup>.

Tuttavia l'eterogeneità dei dati raccolti dai vari studi in merito resta notevole, probabilmente a causa di differenze individuali nei livelli di steroidi sessuali, parametri metabolici e della complessità dei fattori che si intersecano nel corso del ciclo mestruale.

## SCOPO DEL LAVORO

Il nostro studio pilota si pone l'obiettivo di evidenziare eventuali correlazioni tra le variabili sopra elencate in un campione di pazienti affette da DMT1, al fine di ipotizzare quali tra esse possa essere meritevole di approfondimento e possa assumere una rilevanza clinica in termini di ottimizzazione del compenso glicemico.

In particolare gli end point sono stati i seguenti:

- evidenziare eventuali differenze statisticamente significative nel controllo glicemico (glicemia media e variabilità glicemica) e/o nel fabbisogno insulinico durante le varie fasi del ciclo mestruale;
- identificare la presenza di un eventuale pattern intra-individuale ed inter-individuale nell'andamento di tali variabili;
- evidenziare una eventuale correlazione tra qualità del sonno, attività fisica non strutturata e compenso glicemico nelle diverse fasi del ciclo mestruale.

## MATERIALI E METODI

Per lo studio sono state reclutate 10 donne affette da DMT1, in follow-up diabetologico presso l'Ambulatorio di Diabetologia A.O.U. Città della Salute e della Scienza o A.O. Ordine Mauriziano di Torino, in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI, 1 paziente in degludec + aspart) con schema ottimizzato o microinfusore (9 pazienti in CSII Medtronic®, Roche®, Animas®, Ypsomed®) + monitoraggio glicemico continuo in real-time (RT-CGM, G4 Platinum (Dexcom®) o EnliteGuardian (Medtronic®) (Tabella 1).

Sono stati raccolti i dati del RT-CGM di quattro cicli mestruali consecutivi.

Ogni paziente ha inoltre indossato per tutto il tempo dello studio un activity and sleep tracker (iHealth®) per il monitoraggio dell'attività fisica non strutturata (numero di passi/die) e del sonno.

Per stabilire il momento dell'ovulazione è stato utilizzato un test digitale che rileva, con un'accuratezza > 99%, il picco di LH urinario che si verifica circa 24-36 ore prima dell'ovulazione stessa (Clearblue Easy, Inverness Medical®).

È inoltre stato eseguito a tutte le pazienti (ad eccezione delle pazienti che assumevano terapia EP) un prelievo per il dosaggio del progesterone tra la V e la VIII giornata successiva al picco di LH urinario in ogni ciclo mestruale.

Ogni paziente ha infine compilato il questionario PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) in merito alla qualità del sonno.

**Tabella 1** Caratteristiche delle pazienti.

ETÀ	17-40 anni
DURATA DEL DMT1	>5 anni dalla diagnosi
CICLI MESTRUALI	Eumenorrea (ultimi 12 mesi) o terapia EP
GRAVIDANZA	No nei 12 mesi precedenti lo studio
ALLATTAMENTO	No nei 12 mesi precedenti lo studio
COMPLICANZE DIABETICHE MICRO/MACRO VASCOLARI	No (ad eccezione di RD non proliferante)
HBA1C	42-69 mmol/mol
BMI	<30 Kg/m <sup>2</sup>
ESPERIENZA NELL'USO DEL CGM-RT	Sì (almeno 12 mesi)
ESPERIENZA NELL'USO DEL CONTEGGIO-CARBOIDRATI	Sì (almeno 12 mesi)

Per l'analisi dei dati ogni ciclo mestruale è stato suddiviso in 5 fasi:

- 1) follicolare precoce (dal I al V giorno di flusso mestruale);
- 2) follicolare medio-tardiva (dal VI giorno di flusso al giorno precedente il picco urinario di LH);
- 3) periovulatoria (dal giorno precedente al successivo al picco urinario di LH);
- 4) luteale precoce (dal II al VI giorno successivi al picco urinario di LH);
- 5) luteale tardiva (dal VII giorno successivo al picco urinario di LH al giorno precedente il successivo flusso mestruale).

Nel complesso sono stati rilevati e utilizzati per l'analisi:

- 221.106 valori di glucosio (24.567 valori/donna e 6.700 valori/ciclo) relativi a un periodo di 120 giorni consecutivi;
- il fabbisogno insulinico (totale, basale, boli) di 120 giorni consecutivi/donna;
- l'efficienza del sonno e il numero di risvegli di 448 notti (56 notti/donna);
- il numero di passi di 547 giorni (61 giorni/donna).

## ANALISI STATISTICA

Nel corso delle analisi statistiche abbiamo riscontrato una distribuzione normale delle glicemie nel campione specifico oggetto di studio, sebbene sia nota dalla letteratura la distribuzione abitualmente non normale di tale parametro; pertanto ci è stato possibile utilizzare la SD come indice di variabilità glicemica e test parametrici quali analisi della varianza (ANOVA) con test di Bonferroni, a cui di seguito faremo riferimento. Le variabili categoriche sono state descritte con frazioni e le differenze tra i gruppi sono state valutate con test  $\chi_2$  di Pearson o, qualora fosse necessario, test  $\chi_2$  di Fisher. Nei casi rilevanti è stato stimato un rischio con odds-ratio e intervallo di confidenza al 95%. Alfa è stato fissato a 0.05. Per le analisi statistiche sono stati utilizzati i software SPSS® e STATA®.

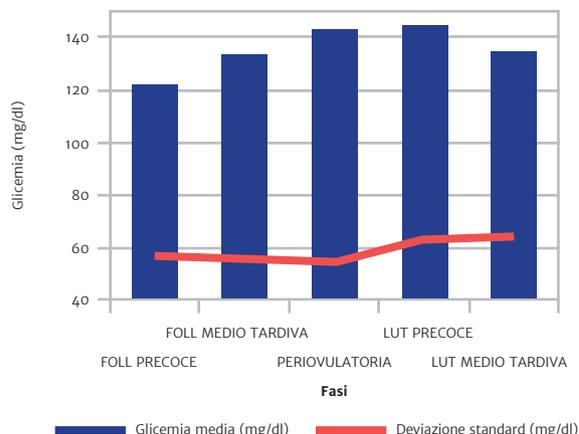
## RISULTATI

### Compenso glicemico

I risultati ottenuti appaiono in linea con quanto riportato in letteratura negli studi di Goldner, Barata e Brown.

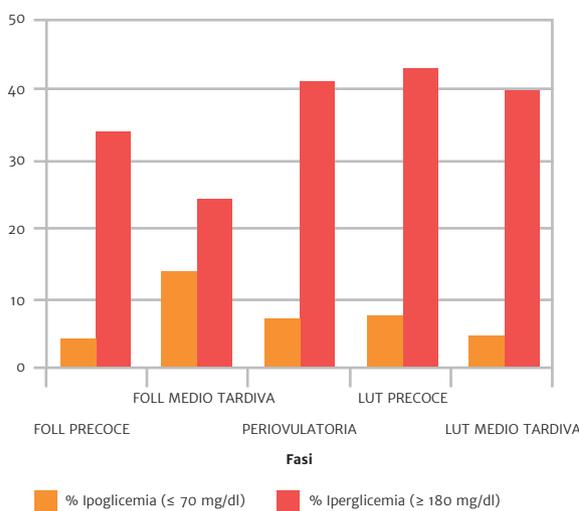
In particolare, anche nella popolazione da noi studiata si conferma quanto segue:

- incremento della glicemia media in fase luteale precoce o periovulatoria rispetto alla fase follicolare precoce/tardiva (risultato statisticamente significativo) (Figura 1).



**Figura 1** Glicemia media e deviazione standard durante le fasi del ciclo mestruale.

- incremento della variabilità glicemica in fase luteale precoce/tardiva o periovulatoria rispetto alla fase follicolare precoce/tardiva (risultato statisticamente significativo)
- incremento della frequenza di ipoglicemia ( $\leq 70$  mg/dl) in fase follicolare precoce/tardiva e di iperglicemia ( $\geq 180$  mg/dl) in fase luteale precoce (risultato statisticamente significativo) (Figura 2).



**Figura 2** Frequenza di ipoglicemia/iperglicemia durante le fasi del ciclo mestruale.

- non variazioni statisticamente significative del fabbisogno insulinico nelle diverse fasi.

Considerando nel particolare ogni donna abbiamo osservato una glicemia media maggiore in fase periovulatoria/luteale precoce nelle pazienti 1-2-5-7-9

(max +24 mg/dl vs fase follicolare,  $p < 0.001$ ) e una variabilità glicemica maggiore in fase periovulatoria/lutale precoce o tardiva nelle pazienti 1-3-5-7-9 (max +16 mg/dl vs fase follicolare,  $p < 0.001$ ).

Tale pattern inter-individuale non è stato invece riscontrato in due pazienti (3-8), che hanno presentato una glicemia media maggiore (max +16 mg/dl,  $p < 0.001$ ) in fase follicolare precoce rispetto alle fasi periovulatoria/lutale; tuttavia in entrambe si è evidenziato un nadir glicemico in fase follicolare tardiva e un secondo zenit in fase periovulatoria/luteale.

Analogamente, nelle pazienti 2-8 è risultata massima la variabilità glicemica in fase follicolare precoce vs le fasi luteali (max +16 mg/dl,  $p < 0.001$ ).

Un ulteriore forte dato, riscontrato in tutte le donne oggetto del presente studio e coerente con la letteratura, consiste nella maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemie ( $\leq 70$  mg/dl) in fase follicolare (soprattutto medio-tardiva) e di iperglicemie ( $\geq 180$  mg/dl) in fase luteale (soprattutto precoce) o periovulatoria.

All'interno della popolazione di donne studiate (ad esclusione della paziente 4, che ha mantenuto una costante stabilità di compenso) abbiamo inoltre evidenziato un andamento ripetitivo di glicemia e variabilità glicemica nei vari cicli in sei donne, della sola glicemia in una donna, mentre non abbiamo riscontrato alcun pattern intra-individuale in una donna.

Da notare infine come la paziente numero 7, in trattamento EP, abbia presentato lo stesso pattern glicemico e di variabilità riscontrato nella maggior parte delle altre pazienti (non in terapia EP).

### Fabbisogno insulinico

In merito al fabbisogno insulinico abbiamo riscontrato solo minime e non significative variazioni del fabbisogno in sei pazienti su nove.

Non abbiamo pertanto eseguito valutazioni in merito a variazioni dell'insulina sensibilità nelle varie fasi del ciclo da raffrontare ai dati riportati in letteratura (minore sensibilità insulinica in fase luteale medio-tardiva).

Tuttavia risultano meritevoli di nota le pazienti 2-5-7: nella prima (paziente 2) è evidente un incremento del fabbisogno insulinico (+ 52%, soprattutto basale) in fase periovulatoria/luteale precoce (caratterizzata anche dalla max glicemia media) vs fase follicolare; nella seconda (paziente 5) si rileva un fabbisogno aumentato (+24%, sia basale che boli) in fase luteale precoce (caratterizzata anche dalle max glicemia media e SD) vs follicolare; infine nella terza (paziente 7, in terapia EP) abbiamo osservato un "doppio picco" del fabbisogno insulinico, uno in fase follicolare

tardiva + uno in fase luteale precoce (caratterizzata anche dalle max glicemia media e SD) rispetto alla fase follicolare precoce (rispettivamente + 16% e + 14%, prevalentemente a carico dei boli).

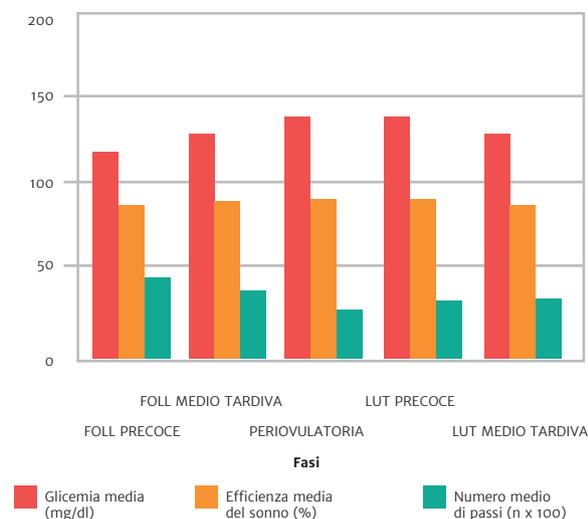
### Intake di carboidrati

Una valutazione preliminare al presente studio, condotta sulle stesse 10 donne circa 6 mesi prima dell'attuale periodo di osservazione, aveva già evidenziato l'assenza di fluttuazioni significative dell'intake di carboidrati. Pertanto, su tale base, e confortati dalle evidenze dello studio Brown, non abbiamo incluso nell'analisi il quantitativo giornaliero di CHO (dato peraltro riportato quotidianamente solo da una minoranza delle pazienti).

### Qualità del sonno

Un obiettivo dello studio è stato fornire, attraverso dispositivi non invasivi e facilmente utilizzabili da parte delle pazienti nella real-life, una valutazione dell'andamento di alcuni parametri del sonno durante le fasi del ciclo mestruale. Pur essendo strumenti non validati in ambito scientifico e non standardizzati rispetto al gold standard (polisomnografia), e quindi non in grado di fornire valutazioni quantitative dei parametri monitorati, essi ci hanno permesso di effettuare alcune osservazioni puramente qualitative (relative ad un totale di 448 notti cumulative), sulla base delle quali è possibile formulare alcune ipotesi, meritevoli di eventuali ulteriori studi ed approfondimenti:

- 1) non abbiamo riscontrato significative variazioni intra-individuali dell'efficienza del sonno durante le fasi del ciclo mestruale di ciascuna donna, ad eccezione delle pazienti 4 e 9 in cui tale parametro risulta ridotto in fase luteale (rispettivamente -13% e - 8%) rispetto alla follicolare (Figura 3);
- 2) il numero di risvegli notturni rilevati è stato piuttosto elevato (range 5-10, media 7.25 risvegli/notte/donna), certamente maggiore del numero di risvegli percepiti dalle pazienti. Resta da chiarire se tale dato, ipoteticamente imputabile a fasi del sonno caratterizzate da maggiore irrequietezza, abbia una reale ricaduta metabolica o sia semplicemente un "falso positivo" legato al meccanismo di funzionamento del tracker (accelerometro);
- 3) la valutazione comparata del PSQI total score e dell'efficienza del sonno fornita dal tracker (vedi tabella a seguire) ha fornito risultati coerenti in cinque donne su otto: a score  $\geq 5$ , indicativi di presenza di disturbi del sonno, corrispondeva un'efficienza del sonno  $< 90\%$ , mentre punteggi inferiori alla scala di autovalutazione erano da correlare ad



**Figura 3** Valore medio di glicemia, efficienza del sonno e numero di passi durante le fasi del ciclo mestruale.

un'efficienza misurata >90%. Nelle pazienti 7 e 9, in cui tale correlazione non risulta evidente, sono stati tuttavia osservati (pur con tutte le riserve legate alle considerazioni del punto 2 un maggior numero di risvegli notturni).

### Attività fisica non strutturata/pianificata

L'utilizzo del tracker ci ha consentito di aggiungere alla nostra valutazione un ulteriore elemento, costituito dall'attività fisica "non strutturata", misurata in termini di numero di passi giornalieri compiuti da ogni paziente (per un totale di 547 giorni di monitoraggio). Il dato emerso in modo più evidente, seppur di tipo puramente osservazionale e senza alcuna significatività statistica, consiste in una riduzione del numero di passi/die in fase periovulatoria/luteale rispetto alla fase follicolare, in otto donne su nove (di cui cinque in fase periovulatoria e tre in fase luteale) (Figura 3). Resta da chiarire la rilevanza clinica di tale dato, qualora confermato, nel determinare la tendenza riscontrata dal nostro e da altri studi all'incremento di glicemia media e variabilità glicemica nella seconda metà del ciclo mestruale.

## CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Allo stato attuale dell'arte solo tre studi hanno valutato, attraverso il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia, le variazioni del glucosio nel corso del ciclo mestruale e la riproducibilità di queste fluttuazioni in cicli mestruali consecutivi.

In accordo con tali studi, il controllo glicemico sembrerebbe variare durante le fasi del ciclo mestruale, con una tendenza all'iperglicemia e un incrementato rischio iperglicemico durante la fase luteale, una maggiore frequenza e rischio ipoglicemico durante la fase follicolare ed un'accentuazione dell'instabilità glicemica durante il periodo periovulatorio.

Il nostro studio pilota, in linea con la letteratura, conferma l'incremento (statisticamente significativo) di glicemia media e variabilità glicemica in fase luteale e/o periovulatoria e la maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemia ( $\leq 70$  mg/dl) in fase follicolare e di iperglicemia ( $\geq 180$  mg/dl) in fase luteale precoce.

Non abbiamo dati sufficienti per poter avanzare ipotesi in merito a quanto i dati glicemici rilevati siano correlabili ai valori di progesterone dosati. Ci siamo pertanto limitati ad utilizzare il valore di progesterone, in associazione al picco urinario di LH, quale indice di ovularietà del ciclo preso in esame.

Nello studio di Brown et al. era evidente un aumento del HBGI in fase luteale precoce, in particolare nelle donne con un picco di estradiolo prima dell'ovulazione.

Un possibile sviluppo futuro del nostro studio potrebbero pertanto focalizzare l'attenzione sull'impatto dell'assetto ormonale caratteristico della ciclicità mestruale sul compenso glicemico, attraverso il dosaggio, su una più ampia casistica, di progesterone ed estradiolo.

Segnaliamo inoltre che, per la prima volta, è stata inclusa nei soggetti in esame una paziente in terapia EP (abituale considerato criterio di esclusione); pur con i limiti legati all'unicità del dato ed alla via di somministrazione (vaginale) dell'estroprogestinico nella nostra paziente, abbiamo riscontrato le stesse caratteristiche glicemiche (statisticamente significative) osservate nelle pazienti che non assumono EP. Anche in questo caso, una maggiore chiarezza in merito potrebbe derivare dall'incremento della numerosità di pazienti in terapia EP studiate.

Infine, è a nostro avviso doveroso sottolineare come la rilevanza clinica delle fluttuazioni di glicemia e variabilità glicemica nella popolazione da noi presa in esame, sia smorzata dalla capacità di controllo pro-attivo del compenso glicemico da parte delle pazienti, tutte esperte utilizzatrici dei dispositivi di monitoraggio glicemico in real-time, a sottolineare le potenzialità delle tecnologie in questione in caso di pazienti selezionati (addestrati ed esperti nel loro utilizzo).

In tale ottica, riteniamo inoltre rilevante il fatto che, per la prima volta in uno studio sul ciclo mestruale-

le, sia stato utilizzato un monitoraggio in continuo della glicemia real-time in “real-life”, senza cioè sottoporre le donne a numerosi e frequenti prelievi per dosaggi ormonali, con un conseguente basso impatto in termini di “stress da medicalizzazione” e con rispetto della quotidianità della paziente, al fine di ottenere dati il più possibile rappresentativi della real-life dei soggetti.

In merito alle due nuove variabili inserite nel nostro studio in relazione al compenso glicemico (qualità del sonno e attività fisica “non strutturata”), i dati raccolti non ci consentono di trarre conclusioni statisticamente significative. Abbiamo tuttavia osservato una riduzione del numero di passi/die in fase periovulatoria/luteale (peraltro caratterizzate da una maggiore glicemia media e variabilità glicemica) rispetto alla fase follicolare, il cui significato ed interpretazione clinica andrebbero, qualora confermata, chiariti.

Riteniamo importante sottolineare come, anche in questo contesto, emerga sempre più la necessità di migliorare i sistemi di monitoraggio glicemico (facendo riferimento nello specifico all’accuratezza del dato CGM in relazione alla posizione assunta dal paziente durante il sonno) e di standardizzare i dispositivi di sleep-track in commercio al fine di consentire una validazione dei dati acquisiti attraverso tali dispositivi e sfruttarne quindi i vantaggi (legati al basso costo e alla bassa complessità di utilizzo, ottimali quindi per un uso nell’ambito di studi su popolazioni in ampia scala).

Partendo dalle osservazioni relative all’attività fisica non strutturata nella popolazione da noi studiata, un altro punto che potrebbe essere preso in considerazione nello sviluppo delle tecnologie legate alla terapia del diabete, consiste nel valutare l’utilità di integrare gli attuali sistemi di monitoraggio glicemico continuo/microinfusori con un semplice contapassi. Ciò consentirebbe infatti di inserire un’ulteriore rilevante variabile all’interno di algoritmi decisionali utilizzati da tali dispositivi (in modo più o meno automatico), o dal paziente stesso, per determinare la posologia insulinica da somministrare.

Un’ultima considerazione sull’utilità di valutare tutti gli aspetti che possono condizionare il compenso glicemico in donne con DMT1, scaturisce da un dato riportato in letteratura: è infatti nota la maggiore prevalenza di disturbi della ciclicità mestruale riscontrata in donne diabetiche rispetto alla popolazione non diabetica, alla base della quale sono ipo-

tizzati meccanismi di azione diretta dell’iperglicemia sulla maturazione ed apoptosi oocitaria. In questo contesto, il miglioramento del compenso glicemico, perseguibile attraverso l’identificazione di pattern “ciclo e donna-specifici” tramite le nuove tecnologie di monitoraggio, potrebbe a sua volta avere risvolti positivi in termini di regolarizzazione della ciclicità mestruale (e forse anche di fertilità?) nelle donne affette da DMT1.

In conclusione risulta chiaro come la comprensione delle interazioni tra le variabili che determinano l’omeostasi glucidica può essere solo approssimata in pazienti affette da DMT1.

Crescenti evidenze scientifiche mettono a fuoco le correlazioni e l’impatto della ciclicità mestruale sul compenso glicemico.

Su tale base, al fine di orientarci nella pratica clinica volta ad identificare la migliore terapia per le pazienti, risulta a nostro avviso ancora fondamentale lo studio accurato e personalizzato del pattern glicemico individuale di ogni paziente, tramite l’impiego delle emergenti tecnologie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pulido JME et al. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res* 30:19–22, 1999.
2. Gaete X. et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Fertility and Sterility* 94(5):1822–1826, 2010.
3. Goldner WS. et al. Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Diab Techn Ther* 6(4):473–480, 2004.
4. Barata SD. et al. The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 36:e70, 2013.
5. Brown S. et al. Risk of hypoglycemia and hyperglycemia are linked to menstrual cycle phases in women with T1D. Oral presentation at ATTD 2014.
6. Lee KA. et al. Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep* 13(5):403–409, 1990.
7. Manber R. et al. Sex, steroid, and sleep: a review. *Sleep* 22(5):540–555, 1999.
8. Moline ML. et al. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Clinical review. Sleep Med Rev* 7(2):155–177, 2013.
9. Lord C. et al. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Review. Path Biol* 62:302–310, 2014.
10. Drivers HS. et al. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *JCEM* 81(2):728–735, 1996.

## Gruppi di lavoro AMD - Regione Campania Alla ricerca di un percorso condiviso nella terapia del diabete mellito 27-28 novembre 2015 - Capaccio (SA)

AMD Working Groups In Campania Region  
27-28 november 2015 - Capaccio (SA)

### Il diabete nel labirinto delle diete: il filo della dieta mediterranea

The diabetic obese in labyrinth of diets: the wire of mediterranean diet

M.R. Improta<sup>1,2</sup>, G. Borrelli<sup>3</sup>, C. Brancario<sup>2</sup>, D. Carleo<sup>4</sup>, G. Clemente<sup>5</sup>, A. Dato<sup>1</sup>, D. Di Tommaso<sup>4</sup>, M. Di Tuoro<sup>3</sup>, G. D'Alessandro<sup>1</sup>, F. Fico<sup>4</sup>, M. Gicchino<sup>2</sup>, R. Gualdiero<sup>1</sup>, G. Iacomino<sup>4</sup>, L. Improta<sup>1</sup>, E. Iodice<sup>1</sup>, A. Marino<sup>3</sup>, G. Marino<sup>6</sup>, E. Martedì<sup>1</sup>, D. Pascucci<sup>7</sup>, M. Petruzzo<sup>2</sup>, O. Romano<sup>2</sup>, G. Saldalamacchia<sup>8</sup>, L. Sardelli<sup>3,4</sup>, P. Scognamiglio<sup>9</sup>, L.A. Stile<sup>1</sup>, A. Vecchiato<sup>1</sup>, D. Oliva<sup>5</sup>

**Premessa** In Italia sono noti a tutti i dati epidemiologici allarmanti sull'incidenza dell'obesità e del diabete. La Campania è tra le regioni a maggiore prevalenza. Il Gruppo di Lavoro Diabesità di AMD Campania, impegnato nel triennio 2013-2015 nell'osservazione "Assistenza al paziente con diabesità nella regione Campania", ha ritenuto necessario valutare lo stato dell'arte dell'approccio assistenziale e degli strumenti utilizzati per la perdita di peso nelle varie realtà territoriali.

<sup>1</sup> ASL NA3.

<sup>2</sup> UOC Endocrinologia e Malattie del metabolismo, Seconda Università di Napoli.

<sup>3</sup> ASL NA1.

<sup>4</sup> ASL NA2.

<sup>5</sup> ASL SA1.

<sup>6</sup> Dip.to Medicina clinica e sperimentale, Seconda Università di Napoli.

<sup>7</sup> ASL BN.

<sup>8</sup> DAI di Medicina Clinica, Azienda ospedaliera universitaria, Policlinico «Federico II».

<sup>9</sup> ASL CE.

**Materiali e metodi** È stato valutato l'approccio dietetico nutrizionale e terapeutico a cui si sottopongono i pazienti obesi, l'efficacia a lungo termine e il tipo di figure professionali a cui si rivolgono. È stato somministrato un questionario ad una popolazione di pazienti obesi diabetici tipo 2 e solo obesi. Il questionario riguardava l'anamnesi ponderale, l'esperienza personale di diete effettuate (modelli di dieta e assunzione di integratori alimentari e/o farmaci), interventi di chirurgia bariatrica; disturbi del comportamento alimentare (DCA). Criteri di inclusione: età compresa tra 18 e 70 aa, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Risultati** Sono stati intervistati 534 pz, 207 maschi e 327 femmine; nel 42% dei pz (n. 227) l'obesità (BMI medio 35 kg/m<sup>2</sup>) era associata a DM tipo 2. Nella quasi totalità dei pz si riscontravano note di DCA. In relazione alle tipologie di interventi dietetici e/o farmacologici e/o chirurgici finalizzati alla perdita di peso, il 32.9% dei pz riferiva diete autogestite, 18,5% dei pz diete iperproteiche sbilanciate, di cui quasi 2/3 con l'integrazione di preparazioni galeniche. Il 6,9% dei pz si è affidava a modelli dietetici formulati da personal trainer operanti in palestre. Solo il 39.7% degli obesi ed il 28.2% degli obesi diabetici si sono affidati rispettivamente alle cure del diabetologo e del nutrizionista. Il 4.3% degli obesi riferiva di essere stato sottoposto a un intervento di chirurgia bariatrica. Nella quasi totalità della popolazione si assisteva a un recupero del peso perso dopo pochi mesi dai vari tipi di interventi.

**Conclusioni** La molteplicità di interventi dietetici e farmacologici volti alla rapida perdita di peso, spesso non supportati da razionale scientifico, si traduce in risultati poco soddisfacenti sulla riduzione del peso corporeo: recupero del peso iniziale verosimilmente correlato a maggiore stato di delusione e disorientamento. Di contro, i pazienti trattati con dieta mediterranea mostravano una perdita di peso ridotta, ma mantenuta nel tempo con un minor numero di drop out.

## Esperienza di *exercise counseling* nell'Ambulatorio Territoriale di Diabetologia: risultati preliminari

### Experience of exercise counseling in outpatient diabetes territorial: preliminary results

L. Lucibelli<sup>1</sup>, P. D'Andretta<sup>1</sup>, V. Genovese<sup>1</sup> per il Gruppo AMD Campania Diabete e Attività Fisica\*

La scarsa attitudine al movimento da parte dei pazienti e le difficoltà organizzative e gestionali dei diabetologi favoriscono il notevole incremento dei tassi di sedentarietà che affligge la nostra popolazione diabetica. Di Loreto<sup>(1)</sup> et al. hanno dimostrato come il diabetologo può, con un percorso strutturato di counseling mirato all'esercizio fisico, motivare a lungo termine circa il 70% delle persone con diabete. Tale attività richiede un primo colloquio mirato all'esercizio fisico della durata di circa 30 minuti e successivi rinforzi di 15 minuti ogni 3-6 mesi. Obiettivo del nostro progetto è stato quello di realizzare incontri strutturati di counseling, in maniera multidisciplinare, monitorata e supervisionata, e di verificarne gli esiti in termini di compenso metabolico, performance fisica, compliance al percorso terapeutico.

**Materiali e metodi** Nella nostra real practice ambulatoriale avvalendoci della collaborazione di un Laureato in Scienze Motorie (LSM) abbiamo iniziato a reclutare in maniera random pazienti con diabete tipo 2 per valutare la propensione al cambiamento riguardo l'attività fisica e gli effetti che tale cambiamento può comportare sui parametri glicometabolici. Ad oggi sono stati valutati 40 diabetici tipo 2: 23M/17F, età media 58 aa (min 36 -max 65), durata di malattia 7 aa (min 1-max 17), di cui 20% in terapia insulinica, 50% con livelli di HbA1c < 7,5%. A tutti è stato somministrato il questionario MAC2-AF

<sup>1</sup> Ambulatorio Diabetologia, Distr. 56, ASL NA 3.

\* Gruppo AMD Campania Diabete e Attività Fisica: P. Auletta, R. Auricchio, A. Cantillo, P. Cardinale, M. Ciotola, S. Colarusso, M. Conte, G. Corigliano, R. D'Arco, C. De Fazio, S. Forte, C. Giordano, V. Guardasole, N. Iazzetta, C. Iride, F. Lo Calzo, A. Luciano, S. Masi, M. Pizzo, E. Rossi, T. Spinosa.

per valutare la propensione al cambiamento riguardo l'attività fisica e sono stati praticati test motori per la valutazione della performance fisica (Chair stand test, Armcurl test, Chair sit and reach test, Back scratch test, 2 min step test, Foot up and go test). Il diabetologo con il supporto e le competenze tecniche del LSM ha prescritto un programma personalizzato di *esercizioterapia* da praticare nei successivi quattro mesi con l'obiettivo di ridurre il tempo sedentario e di incrementare quello fisicamente attivo e al quarto mese sono stati ripetuti sia i questionari che i test motori. Il test T di Student è stato utilizzato per valutare la significatività dei risultati.

**Risultati** Dai questionari è emerso al momento dell'arruolamento che solo il 25% dei pazienti risultava propenso ad incrementare l'attività fisica mentre al quarto mese il 75% si dichiarava propenso a farlo e soddisfatto del volume di attività fisica praticato. I test motori ripetuti al quarto mese hanno evidenziato un miglioramento della performance fisica: Chair stand test 16 vs 12, arm curl test 18,6 vs 16,6, Chair sit and reach test - 5,8 vs - 6,6, Back scratch test - 12,5 vs - 14,5, 2 min step test 145 vs 121, Foot up and go test 4,77 vs 5,27. Le glicemie all'arruolamento e al quarto mese sono state  $135 \pm 44$  vs  $112 \pm 32$  mg/dl, la circonferenza vita 103 vs 98 cm, BMI 29,6 vs 27,2 Kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 7,9% vs 7,0%. Non vi sono state differenze significative per i valori della colesterolemia totale e per la pressione arteriosa. Non sono state registrate ipoglicemie significative nel periodo di osservazione.

**Conclusioni** Il percorso ideato per combattere la sedentarietà ed implementare l'*esercizio terapia* in persone con diabete ha dimostrato di essere facile da organizzare e di buon gradimento da parte dei pazienti diabetici. La nostra esperienza, in questa fase preliminare conferma che l'*exercise counseling* dà risultati significativi rispetto all'*usual care* finora praticato. La prescrizione dell'esercizio fisico dovrebbe pertanto far parte di un intervento strutturato, gestito da un team multidisciplinare, che prevede la presenza e l'integrazione del lavoro di differenti figure professionali; modello di intervento rispettoso della eziopatogenesi bio-psico-sociale della malattia diabetica. Inoltre un intervento strutturato incentrato sull'esercizio-terapia migliora la modalità di relazionarsi dei pazienti con se stessi e con gli altri<sup>(2)</sup>, risultato di certo non ottenibile con la solaterapia farmacologica e rinforza l'alleanza terapeutica medico-paziente perché il counseling favorisce l'empatia e l'ascolto<sup>(3)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusano F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by Type 2 diabetic subjects. *Diabetes care* 26:404-408, 2003.
2. Piana N, Battistini D, Urbani L, Romani G, Fatone C, Pazzagli C, Laghezza L, Mazzeschi C, De Feo P. Multidisciplinary lifestyle intervention in the obese: its impact on patients perception of the disease, food and physical exercise. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2012.
3. Kirk A, De Feo P. Strategies to enhance compliance to physical activity for patients with insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:549-556, 2007.

## TELEDIABELOGANDO Progetto Pilota di Terapia Educazionale in TeleMedicina di AMD Campania e SIMG Campania

### The project Telediabelogando

**M. Riccio<sup>1</sup>, G. Di Giovanni<sup>2</sup>, D. Carleo<sup>1</sup>, A. Luciano<sup>3</sup>, G. Memoli,<sup>4</sup> U. De Camillis<sup>2</sup>, G. Piccinocchi<sup>2</sup>**

**Premessa** L'aumento esponenziale del numero di Diabetici, associato alla necessità di riorganizzare parte della assistenza con la collaborazione dei Medici di Medicina Generale rende necessario, per il mantenimento di elevati livelli di cura e di assistenza, affrontare il tema della *Educazione continua in diabetologia* in modo alternativo e moderno. Il ruolo assunto dall'*Educazione continua* nella cura delle patologie croniche ed in particolare del Diabete ha trovato la sua consacrazione anche nei recenti Standard di Cura del Diabete AMD/SID pubblicati nel 2014. Un ruolo sempre più importante sta acquistando in questo ambito la TeleMedicina (TM), grazie ai miglioramenti tecnologici sia Hardware che Software, uno strumento efficace, in grado di ovviare alle crescenti difficoltà nel reperire risorse economiche, umane e spazi dedicati.

<sup>1</sup> ASL Napoli2 Nord.

<sup>2</sup> ASL Napoli1 Centro.

<sup>3</sup> ASL Benevento1.

<sup>4</sup> ASL Avellino1.

**Obiettivo** Obiettivo di questo progetto è quello di verificare la validità di un modello alternativo, e tecnologicamente al passo coi tempi, di prosecuzione dell'Educazione Continua (EC) in Diabetologia, nel quale Specialista e Medico di Medicina Generale (MMG) siano entrambi chiamati a fornire adeguata assistenza ai pazienti, in un quadro di rivisitazione del "*Chronic Care Model*" e nel rispetto delle rispettive competenze e ruoli.

**Materiali e metodi** Un progetto prevede l'organizzazione di cinque incontri con pazienti diabetici, incentrati su tematiche di primario interesse diabetologico.

Gli incontri si svolgeranno con un sistema di Videoconferenza (VC) via Web e vedranno collegati in remoto, contemporaneamente alcuni studi di MMG e un Diabetologo, che terrà una Videoconferenza dal suo ambulatorio/Centro AD. Ogni Studio di MMG sarà collegato contemporaneamente sia con il relatore, che con ognuno degli altri studi medici. Alla fine di ogni relazione i pazienti potranno intervenire per porre domande o chiedere chiarimenti al relatore.

Sono stati coinvolti cinque (5) ambulatori di Medici di Medicina Generale. Ogni ambulatorio arruolerà 30 pazienti affetti da Diabete Mellito.

#### Criteri di arruolamento

- Diabetici di tipo 1 e/o 2.
- Età compresa tra i 18 ed i 75 anni.
- In trattamento sia esclusivamente dietetico che farmacologico (orale/iniettivo).

#### Indicatori Clinici (IC)

All'inizio di ogni VC i MMG raccoglieranno i dati relativi ai seguenti parametri clinici per la verifica di eventuali ricadute sullo Stile di Vita del paziente:

- Peso/Altezza/BMI
- Hb Glicata
- Pressione Arteriosa
- Colesterolo Totale/HDL/Trigliceridi
- Tipo di Terapia

#### Struttura e TimeTable delle Videoconferenze

T<sub>0</sub>. 3 Videoconferenze interattive (VC) ogni 7 gg (4/11/18 Dicembre 2015). Alla fine di ogni VC somministrazione dei questionari di verifica e apprendimento relativi agli argomenti trattati. Alla prima VC raccolta degli IC. Alla fine dell'ultima delle prime 3 VC verrà anche compilato un questionario di gradimento sulla metodologia utilizzata.

T<sub>1</sub> (Dopo 3 mesi dall'ultima VC). Prima VC di Recall con tutti i Relatori (18 Marzo 2016).

Somministrazione dei Questionari di Verifica per tutti e tre gli argomenti. Seconda raccolta degli IC.

T<sub>2</sub> (Dopo 3 mesi dalla prima VC di Recall T<sub>1</sub>). Seconda VC di Recall con tutti i Relatori (3 Giugno 2016) Somministrazione dei Questionari di Verifica per tutti e tre gli argomenti e del Questionario di Gradimento. Terza raccolta degli IC.

T<sub>3</sub> (Sei mesi dopo l'ultima VC del T<sub>2</sub>). Chiusura del Progetto (2 Dicembre 2016) e Somministrazione dei Questionari di Verifica per tutti e tre gli argomenti e di gradimento e soddisfazione. Quarta raccolta degli IC.

#### Tematiche trattate nelle Videoconferenze

- Autocontrollo
- Attività Fisica
- Alimentazione

I dati relativi agli Indicatori Clinici (IC) verranno inseriti su un portale appositamente programmato dove ogni MMG attraverso un suo personale codice

di accesso (specifico per ogni studio di MMG) avrà la possibilità di inserire i dati clinici che saranno immediatamente fruibili dal comitato scientifico

**Questionari di Verifica** Alla fine di ogni VC verranno fatti compilare ai pazienti dei Questionari specifici per ogni argomento trattato allo scopo di verificare il livello di apprendimento. I questionari verranno di nuovo riproposti alla fine di ogni VC di recall ed anche al termine del progetto e cioè dopo 6 mesi dall'ultima VC di recall per verificare il livello di apprendimento e memoria a lungo termine.

**Questionario di Gradimento e/o Soddisfazione** Allo scopo di verificare il livello di gradimento e soddisfazione dei pazienti verso una proposta così avanzata ed innovativa di Terapia Educazionale, verrà somministrato alla fine della prima serie di VC, della Seconda VC di Recall ed infine al termine del progetto, un questionario di Gradimento e Soddisfazione validato e modificato per adattarlo a questo specifico progetto (Questionario DTSQ).

## NEWSLETTER

N. 15

## Newsletter ANNALI AMD

**ANNALI AMD****Direttore**

Paolo Di Bartolo

**Componenti**Giuseppe Armentano  
Rocco Bulzomi  
Katherine Esposito  
Edoardo Mannucci  
Andrea Nogara**Consulenti esterni**Antimo Aiello  
Riccardo Candido  
Antonino Cimino  
Marina Maggini  
Illiario Meloncelli  
Alberto Rocca  
Giacomo Vespasiani**Consulenti esterni****CORESEARCH**Antonio Nicolucci  
Maria Chiara Rossi**Referente CDN**

Antonio Ceriello

**Referente Fondazione**

Carlo B. Giorda

**CONTATTI****Segreteria**Segreteria Nazionale AMD  
Viale delle Milizie, 96  
00192 Roma  
Tel. 06.7000599  
Fax: 06.7000499  
segreteria@aemmedi.it**ECM**

ecm@aemmedi.it

**Eventi**

eventi@aemmedi.it

Carissimi,

le attività legate alla nuova campagna Annali AMD procedono a ritmo serrato. L'attivazione dei Comitati Etici rappresenta una grossa sfida visto l'elevato numero di centri partecipanti. Chiediamo a tutti i soci coinvolti come Principal Investigators nel progetto di collaborare al massimo con CORESEARCH per velocizzare il più possibile la preparazione della modulistica e l'ottenimento del parere/presa d'atto da parte del comitato etico di riferimento.

Si ricorda che per aderire all'iniziativa Annali AMD e/o per comunicare cambiamenti relativi a nominativi, dati identificativi e recapiti dei servizi di diabetologia, è sufficiente contattare:

- la segreteria AMD (Dott.ssa Elisa Nada, [segreteria@aemmedi.it](mailto:segreteria@aemmedi.it), [ricerca-AMD@gmail.com](mailto:ricerca-AMD@gmail.com))

e/o

- CORESEARCH (Dott.ssa Riccarda Memmo, [memmo@coresearch.it](mailto:memmo@coresearch.it)).

Per quanto riguarda le tempistiche di estrazione dei dati, si prevede di procedere come segue:

- 1) Entro Giugno 2016: completamento raccolta dati per monografia *Autocontrollo e fenotipo glicemico nel diabete di tipo 2*, elaborazione che prevede il linkage tra File Dati e dati dei glucometri scaricati sulla cartella elettronica.
- 2) Entro Settembre 2016: invio dati e creazione del database Full Data Circle.
- 3) Entro Dicembre 2016: invio dati e creazione del database Annali 2016.

## NUOVA MONOGRAFIA DEGLI ANNALI AMD

## «AUTOCONTROLLO E FENOTIPO GLICEMICO

## NEL DIABETE DI TIPO 2»

Un utilizzo corretto dei dati dell'automonitoraggio domiciliare della glicemia (Self-monitoring blood glucose - SMBG) è fondamentale per guidare le scelte terapeutiche e per educare il paziente all'autogestione del diabete.

Ma nella pratica clinica quanto è usato il SMBG? Quanto variano i profili glicemici del SMBG in relazione alle classi di trattamento del diabete di tipo 2 (DM2)? Quali dimensioni del controllo glicemico (glicemia a digiuno - FPG, o post-prandiale - PPG) sono maggiormente problematiche nelle diverse classi di trattamento?

A queste domande potrà rispondere entro pochi mesi una nuova monografia degli Annali AMD attualmente in fase di realizzazione.

L'analisi è promossa da AMD in collaborazione con CORESEARCH e METEDA e realizzata grazie al supporto non condizionante di Sanofi.

L'analisi è parte di un progetto più ampio teso a migliorare le attuali conoscenze sulle pratiche inerenti l'uso dei dati dell'SMBG e le attitudini dei clinici ad utilizzare la cartella elettronica per la registrazione dei dati dell'SMBG e della terapia. Prima di tutto è stata condotta una web survey intitolata "Indagine sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell'adesione del paziente alla terapia", che si è rivelata molto utile per ottenere informazioni sulle pratiche dei centri riguardo la

prescrizione dell'SMBG nel DM2 e l'uso della cartella clinica informatizzata per lo scarico e la revisione dei dati dei glucometri.

In parallelo, sono stati identificati “nuovi indicatori di controllo glicemico” che, accanto ai classici indi-

catori basati sull'HbA1c storicamente utilizzati negli Annali, potranno contribuire a dare informazioni sui livelli di compenso del diabete e sul fenotipo dei pazienti trattati con i diversi pattern farmacologici. I nuovi indicatori sono mostrati nella seguente tabella.

**Tabella** Nuovi indicatori AMD di controllo glicemico.

	UNITÀ DI MISURA
<b>N° TOTALE DI SMBG TEST</b>	Numero di test per persona mese (IC 95%)
<b>N° DI FPG TEST PRECOLAZIONE</b>	Numero di test per persona mese (IC 95%)
<b>N° DI FPG TEST PRECOLAZIONE + PREPRANZO + PRECENA</b>	Numero di test per persona mese (IC 95%)
<b>N° DI PPG TEST PRECOLAZIONE + PREPRANZO + PRECENA</b>	Numero di test per persona mese (IC 95%)
<b>LIVELLI MEDI DI HBA1C NEL PERIODO</b>	Mediana (10°-90° percentile)
<b>HBA1C &gt;7.0%</b>	% di pazienti con valore di HbA1c >7.0%
<b>LIVELLI DI FPG PRECOLAZIONE</b>	Mediana (10°-90° percentile)
<b>LIVELLI DI FPG PRECOLAZIONE + PREPRANZO + PRECENA</b>	Mediana (10°-90° percentile)
<b>PAZIENTI CON FPG &gt;130 MG/DL</b>	% di pazienti con valore medio di FPG >130 mg/dl durante 90 giorni
<b>LIVELLI DI PPG POSTCOLAZIONE + POSTPRANZO + POSTCENA</b>	Mediana (10°-90° percentile)
<b>PAZIENTI CON PPG &gt;140 MG/DL</b>	% di pazienti con valore medio di PPG >140 mg/dl durante 90 giorni
<b>VALORI IPOGLICEMICI &lt;70 MG/DL</b>	Numero di episodi per 100 persone mese (IC 95%)
<b>VALORI IPOGLICEMICI &lt;50 MG/DL</b>	Numero di episodi per 100 persone mese (IC 95%)
<b>VALORI IPERGLICEMICI &gt;300 MG/DL</b>	Numero di episodi per 100 persone mese (IC 95%)

SMBG: self-monitoring blood glucose; FPG: fasting plasma glucose; PPG: post-prandial plasma glucose; 95% IC: intervallo di confidenza al 95%

Il terzo e ultimo step riguarderà la pubblicazione della monografia. I centri che hanno fornito i dati per questa nuova monografia sono stati selezionati sulla base delle risposte fornite alla web survey. In particolare, sono state utilizzate le seguenti tre domande per catturare l'attitudine dei centri a scaricare e revisionare regolarmente i dati dell'automonitoraggio utilizzando la cartella clinica informatizzata:

- Revisiona abitualmente i dati dell'SMBG? (Risposta selezionata: SI)
- Quale supporto preferisce per revisionare i dati dell'SMBG? (Risposta selezionata: Cartella clinica informatizzata)

- Scarica abitualmente i dati del glucometro? (Risposta selezionata: SI)

Ai centri eleggibili è stato chiesto di:

- Scaricare il File Dati AMD dal 1 gennaio 2007 alla data dello scarico;
- Scaricare le glicemie scaricate sulla cartella clinica informatizzata MyStarConnect® utilizzando un software ad hoc nel periodo dal 1 gennaio 2007 alla data dello scarico;
- Inviare tutti i dati ad AMD.

In totale sono stati 21 i centri che hanno contribuito con i loro dati alla creazione del database per questa innovativa analisi. I dati del File Dati AMD sono stati

linkati con i dati dei glucometri scaricati sulla cartella clinica informatizzata MyStarConnect®.

Questa monografia sarà quindi la prima nella storia degli Annali AMD che prenderà in considerazione non solo l'HbA1c ma anche le glicemie pre- e post-prandiali per la valutazione del compenso glicemico.

I dati così ottenuti rappresenteranno la base delle attività formative di AMD per aumentare la cultura dell'utilizzo strutturato del SMBG anche nel DM2 e dell'utilizzo della cartella clinica informatizzata per la revisione dei dati.

L'autocontrollo domiciliare della glicemia, punto chiave della specificità della professione del diabetologo e dell'empowerment del paziente, verrà così inserito nel processo di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza proprio degli Annali AMD.

**Lista centri partecipanti (in ordine alfabetico per città):** Annamaria Nuzzi, Alba e Canale; Mario Velussi, Aurisina; Francesca Spanu, Cagliari; Andrea Del Buono,

Cellole; Graziano Santantonio, Civitavecchia; Giampaolo Magro, Cuneo; Gabriella Garrapa, Fano; Daniela Antenucci, Lanciano; Mario Laudato, Maddaloni; Giovanni Saitta, Messina; Mauro Stroppiana, Nizza Monferrato; Francesco D'Agati, Palermo; Roberto Anichini, Pescia e Pistoia; Paolo Di Bartolo, Ravenna; Emilio Rastelli, Riccione; Sergio Leotta, Roma; Giuseppe Felace, Spilimbergo; Carlo Lalli, Spoleto; Laura Tonutti, Udine.

## LE NUOVE EVIDENZE

### DAGLI ANNALI AMD

#### Articoli e abstract

Nel corso del 2015-2016, sono stati prodotti nuovi articoli e abstract basati sui dati degli Annali. La tabella che segue riepiloga le pubblicazioni più recenti.

TIPO DI PUBBLICAZIONE	AUTORI (ON BEHALF OF AMD ANNALS STUDY GROUP)	TITOLO	REFERENZA
ORIGINAL ARTICLE	Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G.	Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative.	Acta Diabetol 52(3):557-71, 2015
ORIGINAL ARTICLE	De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Di Bartolo P, Pontremoli R.	Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative.	Nephrol Dial Transplant 30(9):1526-33, 2015
ORIGINAL ARTICLE	De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Feig D, Johnson RJ, Pontremoli R.	Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes.	Clin J Am Soc Nephrol 10(11):1921-9, 2015
ORIGINAL ARTICLE	Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P, Study Group AA.	The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes.	J Diabetes Res 2016:2931985, 2016.
ABSTRACT	Rossi MC, Russo G, Lucisano G, Nicolucci A, Torlone E, Ceriello A, Musacchio N, Manicardi V.	Gender-specific patterns of care among patients with type 1 diabetes in Italy: the AMD-ANNALS initiative	IDF 1080-PD, 2015
ABSTRACT	Ceriello A, Rossi MC, Lucisano G, Genovese S, De Cosmo S, Pontremoli R, Nicolucci A.	Correlation between intra-individual variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid and risk of development and progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes	ADA 2016

#### Nuove elaborazioni

Sono in corso di elaborazione/pubblicazione come monografie degli Annali o come lavori scientifici i

risultati delle seguenti analisi di approfondimento basate sui dati del database Annali AMD 2012.

SPONSOR	OGGETTO MONOGRAFIA	DIVULGAZIONE RISULTATI
FOND AMD	Rapporto fra variabilità di HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico e acido urico e outcomes renali	Giugno 2016
NOVARTIS	Appropriatezza della cura del paziente anziano con ridotto filtrato glomerulare	Luglio 2016
SANOFI	Autocontrollo e fenotipo glicemico nel diabete di tipo 2	Settembre 2016
FOND AMD	Analisi di genere: relazione tra diabete, genere, età, obesità e rischio cardiovascolare	Novembre 2016
MSD	Trattamenti ipoglicemizzanti orali e GLP-1 agonisti – continuità del trattamento e outcome clinici	Febbraio 2017

Nel ringraziare tutti i board di progetto che hanno contribuito a produrre o a rafforzare le evidenze disponibili utilizzando i dati degli Annali come fonte conoscitiva, invitiamo tutti i soci AMD a fare proposte per nuove analisi dei dati su specifici aspetti della patologia diabetica. L'obiettivo è sfruttare al massimo la nostra preziosa fonte di dati e ottenere quante più informazioni utili a migliorare nel tempo la no-

stra pratica clinica. Questa è una delle principali armi a nostra disposizione per fronteggiare la sfida che ci pone oggi la cura del diabete.

Il Presidente AMD

NICOLETTA MUSACCHIO

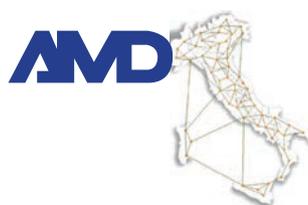
Il Presidente Fondazione AMD

ANTONIO CERIELLO

Il Direttore Gruppo Annali

PAOLO DI BARTOLO

## LA RETE DI RICERCA



## Newsletter n. 31 aprile 2016

Cari Amici,  
prima di iniziare con il consueto aggiornamento sull'attività della Rete vi rammentiamo una questione importante per l'organizzazione di una rete di ricerca efficiente.

Nel mese di dicembre era stata inviata a tutti i Soci una mail alert per valutare l'interesse al futuro coinvolgimento nella Rete replicata poi a metà gennaio. Allegata alla mail vi era un brevissimo questionario da completare e rinviare alla mail della Rete (ricerca-AMD@gmail.com).

Invitiamo chi è interessato (*anche chi è già presente nell'elenco dei centri che afferiscono alla Rete!*) e non l'ha ancora fatto a spedirci il questionario completato per poter essere poi contattato e inserito/confermato nella Rete. Vi ricordiamo che non esiste alcun tipo di limitazione legato alle caratteristiche della struttura dove si opera e che tutti possono dare il proprio contributo, secondo le proprie possibilità.

Se non riuscite a risalire alla mail inviata, contattate direttamente via mail la Rete che provvederà a rispedirvelo.

## DYDA 2 trial

Lo studio, promosso dalla Fondazione AMD in modo paritario con la Fondazione HCF (ANMCO), prevede l'arruolamento di 186 pazienti con diabete di tipo 2 e disfunzione sistolica asintomatica. L'obiettivo primario di questo studio è di valutare l'effetto di linagliptin 5 mg/die rispetto al placebo sulla funzione sistolica ventricolare sinistra in pazienti diabetici di tipo 2 con geometria concentrica ventricolare sinistra e disfunzione sistolica asintomatica.

Dei 21 centri partecipanti, 19 sono stati attivati e molti di questi hanno iniziato le attività di reclutamento con esiti differenti. Ad oggi, sono stati arruolati 69 pazienti.

Nei centri dove l'approvazione del Comitato Etico è avvenuta già da tempo ma nessun paziente è stato arruolato si è intervenuti con delle audio conferenze ad hoc con la presenza del Dott. Carlo Giorda e del Dott. Giovanni Cioffi (*chairman* dello studio) che hanno cercato di risolvere e supportare i servizi nelle loro difficoltà sia dal punto di vista diabetologico che cardiologico.

Al 04/04/2016 la situazione nello specifico è quella della seguente tabella in cui si sono evidenziati anche gli intervalli di tempo dall'attivazione del centro all'arruolamento del primo paziente.

PRINCIPAL INVESTIGATOR	N° PAZ	DATA ATTIVAZIONE	PRIMO PAZIENTE	ULTIMO PAZIENTE
DOTT. GIOVANNI CIOFFI	16	20/07/2015	23/07/2015	13/02/2016
DOTT. CARLO BRUNO GIORDA	12	14/07/2015	02/10/2015	04/03/2016
PROF. SALVATORE DE COSMO	8	07/07/2015	24/09/2015	16/03/2016
PROF. SANDRO GENTILE	7	15/09/2015	03/11/2015	15/03/2016
DOTT. RICCARDO CANDIDO	5	30/09/2015	25/02/2016	17/03/2016
DOTT. GIAMPAOLO MAGRO	4	03/07/2015	17/11/2015	01/04/2016
DOTT. GIUSEPPE FATATI	4	14/10/2015	21/12/2015	29/03/2016
PROF. SEBASTIANO SQUATRITO	4	17/09/2015	26/10/2015	01/02/2016
DOTT. ALBERTO AGLIALORO	3	06/07/2015	06/10/2015	28/12/2015
DOTT. STEFANO GENOVESE	2	03/07/2015	24/02/2016	29/02/2016
PROF. DOMENICO CUCINOTTA	2	09/12/2015	26/01/2016	26/01/2016

PRINCIPAL INVESTIGATOR	N° PAZ	DATA ATTIVAZIONE	PRIMO PAZIENTE	ULTIMO PAZIENTE
PROF. MARCO COMASCHI	2	22/10/2015	11/11/2015	11/11/2015
DOTT. ROBERTO TREVISAN	0	03/07/2015	—	—
DOTT. ANTONINO CIMINO	0	09/07/2015	—	—
DOTT. PIERMARCO PIATTI	0	10/09/2015	—	—
DOTT.SSA CRISTIANA M. BAGGIORE	0	10/09/2015	—	—
PROF. PAOLO LIMONE	0	03/02/2016	—	—
DOTT. PAOLO CALABRÒ	0	09/07/2015	—	—
	<b>69</b>			

## Studio GENIR

Lo studio GENIR, studio sui predittori degli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RAs), sul peso corporeo, è interamente finanziato e gestito dalla Fondazione AMD. L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare, in una coorte di pazienti con diabete tipo 2, l'eventuale variazione rispetto al basale di alcuni parametri antropometrici dopo 12 mesi di trattamento con i GLP-1 RAs associandoli a potenziali predittori genetici e non genetici.

I nuovi centri che sono stati coinvolti han ricevuto tutta la documentazione per la sottomissione al loro Comitato Etico e si stanno attendendo le sedute di valutazione.

La Rete si rende disponibile a supportare i servizi che incontrano difficoltà pur ricordandovi che, come più volte ribadito, è responsabilità del Principal Investigator interfacciarsi con il proprio Comitato Etico.

Vi ricordiamo che chi fosse interessato può ancora partecipare allo studio GENIR facendone specifica richiesta e segnalandolo alla Rete. Si tratta di uno studio di facile esecuzione che non si discosta dalla normale pratica clinica.

La situazione attuale di reclutamento nei centri ad oggi attivi può essere riassunta nel report qui di seguito riportato.

CENTRE CODE	EXP PAT	VISIT V1
CUCINOTTA	35	13
GIORDA	35	6
DE COSMO	30	9
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>28</b>

## Sviluppi futuri

### Studio Subito-DE follow up

Come anticipato nella scorsa newsletter la volontà è quella di proseguire con il follow up dello studio. In data 29/01 si è tenuta un audio conferenza del Comitato Scientifico per decidere come strutturare il proseguimento.

I servizi coinvolti nello studio son stati contattati singolarmente per valutare l'interesse nel proseguimento e la loro disponibilità nel caso si facesse ricorso ad un laboratorio centralizzato.

Il 90% dei servizi ha dato piena disponibilità al proseguimento dichiarando di non avere problemi nel richiamare i pazienti.

In data 12/04 un secondo incontro audio ha definito quindi l'avvio del progetto: a breve i servizi coinvolti verranno informati e verrà loro inviato il progetto di ricerca con tutte le spiegazioni utili al proseguimento.

### Pubblicazioni future

Il terzo lavoro sui dati dello studio Subito DE scritto dal Dott. Giovanni Corona dal titolo "Sexual dysfunction in type 2 diabetes at diagnosis: progression over time and drug and no-drug correlated factors" è stato valutato dai revisori che hanno richiesto alcune piccole modifiche.

Ricordandovi che restiamo a completa disposizione alla mail della Rete di Ricerca (ricercaAMD@gmail.com) vi auguriamo buon lavoro!

Domenico Cucinotta  
Giuseppina Russo  
Elisa Nada

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96  
00196 Roma

Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99

<http://www.aemmedi.it>

Rete di ricerca AMD

Coordinamento rete:

Domenico Cucinotta, Giuseppina Russo, Elisa Nada

E-mail: [ricercaAMD@gmail.com](mailto:ricercaAMD@gmail.com)

## LETTERA AI SOCI



**N. Musacchio\***

nicoletta.musacchio@gmail.com

Carissimo Socio,  
ti scrivo a nome di tutti i componenti del Consiglio Direttivo Nazionale per aggiornarti sulle attività che abbiamo portato avanti nel nostro primo anno di mandato. Credo infatti che sia il momento giusto per stilare un bilancio, e ci tengo molto a condividere con te perché penso sia fondamentale metterti al corrente di quello che è stato fatto e con quale logica. Tutte le attività realizzate nascono da un lavoro di team, perché da sempre pensiamo che la partecipazione di tutti e l'apporto di punti di vista differenti sia una fonte di ricchezza. I tratti distintivi della nostra Società sono, infatti, il suo legame col territorio, l'attitudine all'operatività e l'approccio di squadra. In quest'ottica, il CDN si è dato un mandato per il prossimo biennio, condiviso fra tutti, mirato a definire, plasmare e rendere riconoscibile la figura e il profilo professionale del diabetologo moderno. Per raggiungere quest'obiettivo, abbiamo puntato su alcune precise linee strategiche:

1. Dimostrare il valore del nostro operato
2. Istituire una comunicazione adeguata ed efficace per far capire chi siamo e come ci comportiamo
3. Sviluppare ulteriormente il senso di squadra, coinvolgendo un numero crescente di soci nel nostro lavoro
4. Valorizzare la ricchezza di tutto l'universo diabetico e dei suoi attori.

Ogni linea strategica è stata sviluppata attraverso specifici strumenti.

### 1. DIMOSTRARE IL VALORE

#### DEL NOSTRO OPERATO

#### Progetto DIA&INT

Attraverso questo progetto, sostenuto dal contributo non condizionante di Doc Generici e Sigma Tau,

\* Presidente AMD.

vogliamo fornire ai decision maker risposte chiare, supportate da dati quantitativamente significativi, semplici e verificabili, su due nodi cruciali per la nostra professione: quali siano le attività prioritarie della diabetologia, quali siano le competenze specifiche del diabetologo moderno. Per fare questo abbiamo realizzato un portale al quale ogni socio può accedere per compilare 3 specifici questionari. È fondamentale raccogliere un gran numero di dati da parte di tutti i soci, in modo da produrre risultati significativi e rappresentativi di un'intera categoria professionale. Stiamo inoltre lavorando affinché anche altre Società Scientifiche aderiscano a questo progetto. Attualmente più di 400 soci si sono registrati ma non tutti hanno compilato tutti e tre i questionari. Un bel successo, ma ricorda che il risultato è strettamente correlato alla completa compilazione e soprattutto alla numerosità della banca dati. Controlla il tuo elaborato e terminalo se ancora non lo hai fatto, non ti porterà via molto tempo.

#### Piattaforma di business intelligence

L'elaborazione dei dati necessaria all'implementazione del progetto DIA&INT avviene attraverso una piattaforma tecnologica che abbiamo acquistato e che si avvale della più avanzata tecnologia di business intelligence. Si tratta di uno strumento davvero all'avanguardia, tanto da essere stata recentemente premiata dal MIT di Boston come una delle soluzioni IT più innovative al mondo.

#### Master MIND AMD - Bocconi

Il 23 giugno si è svolta a Milano la giornata conclusiva del corso di formazione "Mind - AMD Managing Innovation In Diabetes", realizzato da SDA Bocconi School of Management, in collaborazione con l'Associazione Medici Diabetologi e il contributo di Novo Nordisk. L'iniziativa, voluta e attivata dal precedente CDN sotto la presidenza del professore Antonio Ceriello, ha riscosso ampio consenso, collegandosi inoltre con successo al progetto DIA&INT. L'obiettivo del corso si inserisce nel processo di valorizzazione delle nostre competenze ed è stato quello di fornire competenze manageriali, gestionali e relazionali a giovani diabetologi che andranno a ricoprire ruoli direzionali nel prossimo futuro. Il diabetologo, infatti, come ogni altro specialista, non potrà più prescindere dall'essere un manager capace, oltretutto un buon medico. I partecipanti stanno ora applicando quanto

appreso, traducendo le skills manageriali nell'ambito della diabetologia, tenendo in considerazione la misurabilità delle competenze e lavorando su indicatori di performance utili a dialogare con le Istituzioni. Speriamo di poter replicare il corso anche l'anno prossimo.

### Rapporti con le istituzioni

Siamo in contatto con le principali Istituzioni (Age.n.a.s., AIFA, Ministero della Salute) per far loro conoscere tutto il patrimonio delle nostre competenze e gli avanzamenti nel lavoro della nostra Società. Abbiamo, infatti, lavorato alla costruzione di legami con questi interlocutori e, grazie a questo sforzo, oggi siamo coinvolti nei tavoli di discussione di nostro interesse.

## 2. ISTITUIRE UNA COMUNICAZIONE

### EFFICACE

### Società di comunicazione

Dopo un'attenta analisi, abbiamo contrattualizzato un'attività di comunicazione continuativa con l'agenzia di PR Value Relations. Lo scopo è quello di favorire un appropriato posizionamento della nostra Società Scientifica e della sua strategia nel panorama sanitario nazionale, supportando e valorizzando i gruppi da tempo impegnati nella comunicazione in AMD. Value Relations è un'agenzia fortemente specializzata nell'ambito dell'healthcare, con competenza giornalistica di alto livello e un solido network di contatti istituzionali. La collaborazione, partita ufficialmente ad aprile, è concentrata sulla comunicazione esterna e sull'attività di Public Affairs. Intendiamo rafforzare il nostro posizionamento di interlocutore imprescindibile in tema di diabetologia, presso media e Istituzioni. Stiamo già vedendo i primi risultati di questa collaborazione: l'agenzia, infatti, ha redatto e diffuso finora 7 comunicati stampa e ci sta supportando nella redazione di ulteriori testi e nel rapporto con le Istituzioni.

### Sito internet

Coinvolgendo anche Value Relations e con il supporto di Infomedica, nostro fornitore consolidato, stiamo lavorando alla rivisitazione del nostro sito internet. Stiamo, inoltre, studiando nuove modalità per rendere più efficace anche la nostra comunicazione interna.

### Giornale AMD

Abbiamo lavorato a una totale rivisitazione del nostro Giornale con l'obiettivo di proporci a un pubblico sempre più ampio, per valorizzare prima di tutto i prodotti AMD, e di promuovere il dibattito sulle problematiche in diabetologia, favorendo la crescita culturale dei Soci. In un fisiologico cambiamento è stato rinnovato il Board editoriale, la rivista ha cambiato immagine, adottando un nome internazionale, The Journal of AMD - JAMD, e ha rinnovato la veste grafica; a breve proporremo una nuova versione online.

## 3. SVILUPPARE ULTERIORMENTE

### IL SENSO DI SQUADRA

### Convention AMD

Per il CDN la Consulta dei Presidenti dei Direttivi Regionali deve diventare la vera rete strategica di AMD. Se la Società Scientifica riuscirà sempre di più a mettere a punto un pensiero e un lessico comuni alle diverse sedi regionali, ne trarrà sicuramente forza e autorevolezza nei confronti delle diverse Istituzioni locali. In quest'ottica, grazie al contributo non condizionante di Doc Generici, abbiamo organizzato 4 convention, le prime 3 divise per macro aree geografiche durante le quali i Direttivi Regionali hanno avuto l'opportunità di confrontarsi su temi di notevole rilevanza, quali gli indicatori di performance, i rapporti con le Istituzioni, la rete tra le Regioni, il coinvolgimento dei soci. L'incontro finale del 2/3 luglio 2016 "Convention Direttivi Regionali: insieme in AMD per la Diabetologia italiana" che vede la partecipazione di tutti i Direttivi Regionali, è l'occasione in cui condividere le idee scaturite dalle riflessioni dei tre precedenti incontri e proporre spunti per modalità di intervento efficaci nei diversi ambiti.

### Gruppi di studio

Braccio tecnico di AMD per l'approfondimento culturale, i gruppi di studio sono laboratori esperienziali che abbiamo voluto rivedere, tramite un nuovo regolamento, con l'obiettivo di fare "rete" ma anche, e soprattutto, per coinvolgere maggiormente i soci (oltre 100 di loro sono impegnati in quest'attività). A ogni gruppo è stato assegnato un mandato. Per favorire il massimo coinvolgimento dei soci e un adeguato turnover, che apra anche ai giovani la possibilità di far parte del modello organizzativo, abbiamo stabilito che si possa aderire a un solo gruppo e che ciascun

partecipante si possa focalizzare principalmente su un unico incarico societario. Tuttavia, per valorizzare e capitalizzare l'expertise di ciascuno, su particolari progetti è prevista la possibilità di coinvolgere anche soci che partecipano o hanno partecipato al lavoro di altri gruppi.

#### 4. VALORIZZAZIONE DI TUTTO

##### L'UNIVERSO DIABETE

#### Rapporti con le Società Scientifiche

Partendo dal presupposto che il sapere condiviso è fonte di arricchimento e che per il diabete, così come per l'ambito delle cronicità in generale, il lavoro di squadra e l'approccio multidisciplinare sono essenziali, stiamo continuando la collaborazione con le Società Scientifiche più vicine a noi, come OSDI, SID, SIEDP, ma anche con i Dietisti e i Medici di Medicina Generale. Particolare attenzione e tempo sono stati dedicati alla condivisione di strategie con SID, in particolare nelle azioni verso i decisori. Prospettive davvero interessanti si affacciano nella storica collaborazione con OSDI, che sale a bordo del progetto DIA&INT. Anche con SIMG siamo in procinto di attivare una partnership su questo progetto, per noi così importante. Nell'ottica di perseguire una medicina sempre più centrata sulla persona, proseguono i rapporti con le Associazioni di pazienti che stiamo coinvolgendo su DIA&INT. Abbiamo, inoltre, attivato contatti con l'Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere. L'obiettivo generale è quello di esplorare l'universo diabete a 360° e far sì che tutti i professionisti che vi operano siano valorizzati per il proprio specifico contributo.

#### Standard di cura AMD SID 2016

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito sono giunti alla loro quarta edizione. Costituiscono un consolidato riferimento clinico non solo per la comunità diabetologica e medica, ma anche per le istituzioni nazionali e regionali e le agenzie regolatorie. Un sentito ringraziamento va al comitato di redazione, ai commentatori esterni e a tutti coloro che hanno contribuito alla stesura degli Standard.

#### Diabete Italia

Continua la stretta collaborazione con Diabete Italia e, in particolare, ci si sta organizzando per sviluppare dei piani programmatici chiari e condivisi con le componenti in modo che essa possa agire come

collettore in grado di amplificare e rafforzare i messaggi comuni alle diverse Società, senza intaccarne l'individualità e le libere scelte. A questo proposito, AMD sta infatti collaborando con tutte le componenti di Diabete Italia per predisporre programmi condivisi e delineare posizioni uniformi, nel rispetto del valore e della specificità di ogni singola società aderente alla federazione.

Ecco, quindi, tutte le attività che sono state portate avanti nel corso dell'anno.

#### AMD PROVIDER - ACCREDITAMENTO STANDARD

Nei mesi scorsi Age.n.a.s. ha effettuato presso la nostra sede di Roma la visita necessaria all'attribuzione della qualifica di Provider Standard per l'erogazione di corsi ECM. Siamo quindi in attesa di un riscontro per la finalizzazione della pratica, come da procedura.

In attesa dell'ufficializzazione del percorso, facendo seguito anche alle richieste provenienti dalla base, il CDN ha valutato di estendere la propria offerta formativa ECM, per poter essere di supporto anche alle Sezioni Regionali. Sarà un processo graduale, perché avremo bisogno di formare un'eventuale funzione 'ad hoc' in seno alla Segreteria, ma abbiamo già dato disposizioni al Gruppo Formazione per un'evoluzione in questo senso.

#### DOCUMENTI DI CONSENSO

Nella logica della collaborazione intersocietaria sono stati finora prodotti 3 documenti di consenso: sulla Chetoacidosi (SIEDP-SID-AMD), sulle Tecniche iniettive (OSDI-SID-AMD) e sull'uso di ASA a basse dosi in prevenzione cardio-oncologica (SIMG-FA-DOI-AMD). Abbiamo accettato collaborazioni che ci sono state proposte, e a nostra volta siamo stati promotori di altre; è una strada che abbiamo aperto e su cui intendiamo proseguire.

#### EVENTI NAZIONALI AMD

In merito ai prossimi eventi nazionali di cui sedi e date erano state definite dal precedente direttivo (Convegno Nazionale Fondazione AMD, Palermo 17/19 novembre 2016; Congresso Nazionale 2017, Napoli 17/20 maggio 2017), le direzioni scientifiche stanno portando avanti la progettualità. La presentazione dei due convegni, le cui linee programmatiche sono molto concentrate sull'innovazione, sta riscuotendo successo. Nel convegno di Napoli stiamo pensando di dedicare alcune sessioni ad aree tematiche legate al diabete, ma ancora poco esplorate, per invitare nuovi professionisti (ad esempio odontoiatri e

oculisti) a confrontarsi con noi nella logica del sapere condiviso. Inoltre, tramite la Consulta dei Presidenti Regionali è partito il processo per la presentazione delle candidature delle sedi per gli eventi nazionali AMD 2018 e 2019.

### BORSE DI STUDIO 5XMILLE

Anche quest'anno la nostra Fondazione, in accordo con AMD, ha confermato l'importante iniziativa in memoria di Adolfo Arcangeli, destinando nuovamente parte dei fondi raccolti lo scorso anno dalla Fondazione per il finanziamento di 5 borse di studio annuali del valore unitario di Euro 10mila. La premiazione ufficiale si terrà nell'ambito del Convegno Nazionale Fondazione AMD di Palermo.

### FONDAZIONE

È partita la nuova campagna Annali, per noi strumento fondamentale in grado di distinguerci dalle altre Società Scientifiche. Permettendoci di scattare una fotografia "dinamica" degli esiti clinici del nostro lavoro, il database AMD ci consente di ragionare in merito agli effettivi risultati che otteniamo sul territorio. In questo modo è possibile identificare criticità, margini di miglioramento e ambiti su cui crescere. La nuova raccolta dati dovrebbe essere pronta per la fine dell'anno. Continua l'attività degli studi della Rete di Ricerca AMD. È in corso un lavoro di riorganizzazione dei centri ad essa aderenti, atto a fidelizzare i servizi già operativi e a stimolare l'adesione di nuovi.

### PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Anche nell'ultimo anno, AMD ha visto una crescita delle pubblicazioni in riviste nazionali ed internazionali a elevato impact factor. Sono stati anche presentati poster a Congressi nazionali e internazionali. Tra i temi maggiori sviluppati troviamo: tecniche di terapia iniettiva, complicanze renali ed epatiche, declino beta-cellulare, disfunzione erettile e grado di depressione ad essa correlata, l'ipoglicemia nel diabete tipo 1 e tipo 2, e medicina di genere. Stiamo pensando di valorizzare i contributi scientifici dei nostri Soci come, ad esempio, attraverso una Biblioteca sul nostro sito.

### SCUOLA

La Scuola AMD si consolida come nostro braccio operativo sul fronte della formazione culturale e pedagogica. Si sono da poco svolti i master per l'upgrade dei nostri formatori: quello per il passaggio a senior e quello per il passaggio a progettisti (Evento Scuola AMD "Il Team coaching. Corso di formazione di II livello per Formatori AMD", Napoli 30-31 gennaio

2016). È inoltre in preparazione una nuova edizione del Vademecum Scuola AMD a cura del Gruppo.

Sono, inoltre, state ideate e avviate importanti iniziative formative ed educazionali:

1. Monografia Annali AMD, focus su: "Appropriatezza della cura del paziente anziano con insufficienza renale" con il supporto non condizionante di Novartis.
2. Evento AMD "Il progetto DIA&INT. La certificazione del diabetologo nella sanità attuale" (Milano, 19-20 marzo 2016).
3. Percorso formativo intersocietario AMD-ANCE-SIP, "La Gestione delle Comorbidità: una scelta condivisa" (Napoli 29-30 gennaio 2016, Rapallo 16-17 aprile 2016, Trieste 19-20 maggio 2016, Siracusa 11-12 giugno 2016, Roma 1-2 luglio 2016), con il contributo non condizionante di Doc Generici.
4. Percorso formativo intersocietario AMD-OSDI, "Appropriatezza clinico-assistenziale ed organizzativa. Tecniche iniettive e uso dell'insulina. Prevenzione del rischio" (Napoli 23 giugno 2016, Milano 24 giugno 2016, Palermo 30 settembre 2016) del Gruppo intersocietario Tecniche Iniettive, con il contributo non condizionante di Sanofi e BD.
5. Evento AMD "Il rapporto medico-paziente e il rapporto medico-industria. La complessità del ruolo del medico come professionista e come pubblico ufficiale" (Milano, 17-18 giugno 2016). L'evento, che ha avuto il contributo non condizionante di Medtronic, ha visto i partecipanti impegnati sui temi della legalità. A seguito dell'incontro, il Gruppo Diabetologia Misurata è già al lavoro per redigere un documento con indicazioni pratiche in quest'ambito che sarà messo a disposizione di tutti i soci.
6. Percorso FAD Anziano "Il diabete mellito nell'anziano: un approccio clinico personalizzato" a cura del Gruppo Anziani. In via di definizione con il supporto di Novartis.
7. Percorso "Mappe decisionali" a cura del Gruppo DIA&INT. In via di definizione con il supporto di Sigma Tau.
8. Progetto educativo "Obesità e diabete: scacco matto in 10 mosse" a cura del Gruppo Psicologia e Diabete. In via di definizione con il contributo di Sigma Tau.
9. Progetto formativo dedicato ai farmacisti, sviluppato in collaborazione con i Gruppi Farm&Dia e Tecniche Iniettive. Sviluppo di materiale informativo. In via di programmazione con Artsana.
10. Il gruppo sulla Medicina di Genere ha avviato una collaborazione con l'Osservatorio nazionale sulla

salute della donna. Le iniziative di sensibilizzazione saranno realizzate grazie al sostegno di Doc Generici.

11. Monografia Annali AMD, focus su: "L'autocontrollo (SMBG) per la caratterizzazione del fenotipo glicemico nelle persone con diabete di tipo 2 seguite nelle diabetologie italiane". In via di definizione con il supporto non condizionante di Sanofi.

Per lavorare su tutti questi fronti e portare avanti tutti questi progetti, il CDN si è diviso i compiti, ogni componente si è fatto carico della realizzazione di un singolo tassello del mosaico, con la responsabilità di portarlo a compimento.

Chiudo, quindi, questo bilancio con un grazie di cuore a tutta la squadra del CDN, che sta lavorando in modo sinergico e con grande armonia, e a tutti i soci che ci stanno supportando con il loro prezioso impegno. Permettetemi un ringraziamento particolare, fatto con stima e affetto, alla nostra Segreteria. Una squadra d'eccellenza che ci permette di guardare al futuro con la tranquillità della forza strutturale che permette il cambiamento. Grazie a Cristina, Alice, Annalisa, Elisa, Rosita e Simona.

Ringrazio, inoltre, tutti gli sponsor che hanno creduto e investito nei progetti più importanti per il nostro sviluppo societario, in una nuova logica di assoluta trasparenza e partnership che permette alla Società Scientifica di evolvere dal punto di vista professionale e culturale.

Con i miei migliori saluti

NICOLETTA MUSACCHIO

e tutto il Consiglio Direttivo Nazionale:

DOMENICO MANNINO

AMODIO BOTTA

MARIA CALABRESE

FRANCESCO CALCATERRA

RICCARDO CANDIDO

ALFONSO GIGANTE

GIULIANA LA PENNA

SERGIO LEOTTA

ANTONINO LO PRESTI

MARIA CHANTAL PONZIANI

MAURO RAGONESE – Segretario

GIACOMO GUAITA – Coordinatore Consulta Sezioni Regionali

## GRUPPO TERAPIA INIETTIVA

## La lipoipertrofia non va confusa con la lipoatrofia



**a cura di S. Gentile  
per il Gruppo AMD-OSDI  
Tecniche Iniettive**

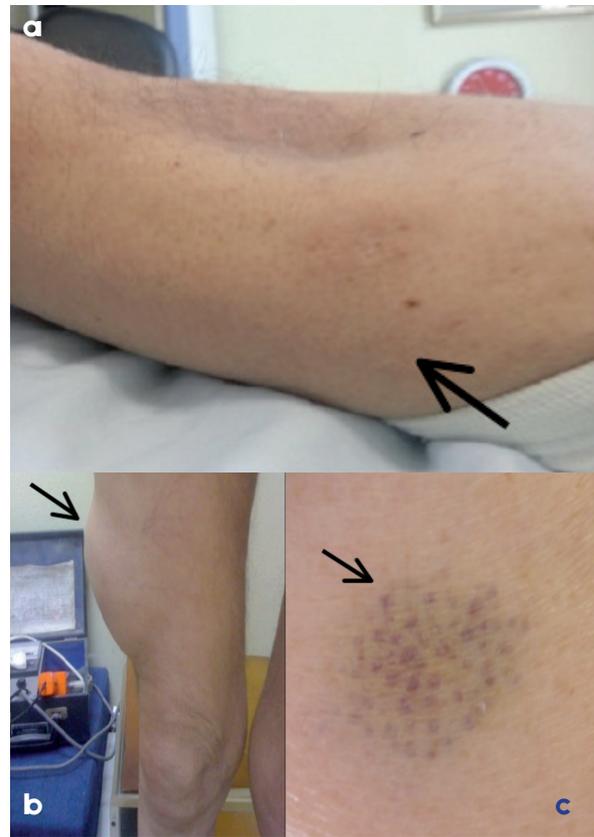
Ayman A. Al Hayek e collaboratori hanno di recente pubblicato un articolo sulla frequenza di lipodistrofia (LD) in una piccola serie di diabetici tipo 1<sup>(1)</sup> citando una classificazione relativa al grado o meglio alla gravità delle LD, pubblicata per la prima volta nel 2002 come Letter to the editor<sup>(2)</sup>, che definisce lipoipertrofie (LH) di piccole dimensioni come grado 1; LH di maggiori dimensioni come di grado 2 e lipoipatrofia (LA) di grado 3. Questa definizione è impropria sia da un punto di vista descrittivo che interpretativo e se era possibile commettere questo errore in anni in cui non si sapeva molto sulle cause dei due tipi di lesioni, alla luce delle attuali conoscenze ciò non è più possibile. Per di più la citazione di questa classificazione viene ripetuta da altri autori<sup>(3)</sup> che non si soffermano a considerarne la morfologia (vedi figura), la natura, le cause e le conseguenze metaboliche, oltre che i costi che ne derivano.

La lipodistrofia è una delle complicanze cutanee più comuni delle iniezioni di insulina e si può presentare in due forme, sia come lipoipertrofia che come lipoatrofia. LH è un ispessimento dall'aspetto gommoso al tatto che interessa il sottocute e che talvolta è più dura, mentre altre volte si presenta flaccida<sup>(4)</sup>. Diverse cause attive localmente e connesse alle modalità di iniezione dell'insulina entrano in gioco nella formazione della LH: la stessa insulina, come fattore di crescita, ma con la cooperazione di altri fattori quali un micro-trauma ripetuto, determinato dal riutilizzo dello stesso ago, dalla mancata rotazione delle sedi di iniezione, in alcuni casi dalla lunghezza e dallo spessore dell'ago, oltre ad essere associata ad una serie di parametri tra cui il sesso femminile, basso livello culturale, elevato indice di massa corporea, lunga durata di malattia e di trattamento insulinico<sup>(4)</sup>.

Al contrario, la LA è una lesione cicatriziale oggi poco frequente, da atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo, probabilmente indotta da impurità presenti in alcune preparazioni di insulina di prima e seconda generazione, visto tra l'altro che la sua prevalenza

è in calo dall'introduzione degli analoghi<sup>(4)</sup>. Diverse caratteristiche della LA ne suggeriscono una eziologia immunitaria: è più frequente nei pazienti con diabete di tipo 1; colpisce soprattutto le donne, che spesso presentano altri disturbi autoimmunitari; mastociti ed eosinofili sono stati trovati in campioni biotici ed è stata riportata una risposta positiva alla terapia con cromoglicato (un inibitore della proliferazione dei mastociti)<sup>(5)</sup>.

Tuttavia, in letteratura esiste una significativa discrepanza di prevalenza di LH, che va dal 28% al 67%<sup>(6)</sup>, verosimilmente per una carente metodologia di identificazione e/o per una ricerca non sistematica delle LH<sup>(4,6)</sup>. Va tuttavia sottolineato che tale variabilità può anche essere dovuta alla diversa esperienza del personale sanitario nell'identificare le LH<sup>(6)</sup>. Il golden standard per la ricerca di LH è rappresentato dall'ecografia cutanea, certamente non propo-



**Figura 1** Lipoatrofia del braccio (a), lipoipertrofia della coscia (b) e area cutanea in cui sono concentrati numerosi segni di iniezione da mancata rotazione (c).

nibile per un uso clinico routinario<sup>(7)</sup> ma che riesce a documentare la presenza di LH anche di piccole dimensioni e non sporgenti sul piano cutaneo<sup>(6)</sup> ma rappresenta un riferimento per l'applicazione di una corretta metodologia di ricerca, come recentemente documentato da una ricerca del Gruppo Intersocietario AMD-OSDI sulle Tecniche Iniettive<sup>(6)</sup>.

Se da un lato le LH sono fortemente associate a ampia variabilità glicemica e a possibili crisi ipoglicemiche,

l'iniezione di insulina in aree lipoatrofiche provoca con maggiore facilità crisi ipoglicemiche anche gravi, a causa di un assorbimento molto più rapido dovuto alla ricca vascolarizzazione del tessuto muscolare. Risulta quindi estremamente importante non confondere LH e LA ed ancor più ricercarle sistematicamente e con appropriata metodologia ed esperienza.

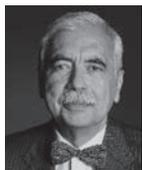
### MESSAGGIO CHIAVE

1. Le lipodistrofie (LD) sono causate da errata tecnica iniettiva dell'insulina
2. Le principali forme cliniche di LD sono la lipoipertrofia (LH) e la lipoatrofia (LA)
3. LH è piuttosto frequente e causa ampia variabilità glicemica e possibili ipoglicemie non spiegabili se non si ricercano tali lesioni cutanee
4. LA è più rara e può provocare ipoglicemie anche severe
5. Il riconoscimento di LH non è sempre agevole e necessita di una metodologia validata e di una ricerca sistematica e periodica in tutte le sedi di iniezione
6. LH e LA sono responsabili di un cattivo controllo metabolico in una larga percentuale di diabetici insulino-trattati

### BIBLIOGRAFIA

1. Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther* 7(2):259-67, 2016.
2. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in Young Patients With Type 1 Diabetes. *Diab Care* 25(3):633, 2002.
3. Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol Metab* 30:13(2), 2015.
4. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 39(5):445-53, 2013.
5. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 9:225-31, 2010.
6. Gentile S, Guarino G, Guida P, and Strollo F. on behalf of the AMD-OSDI Italian Injection Technique Study Group. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. *Springer Plus*, 2016 (in press).
7. Perciun R. Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections. *Med Ultrason* 12(2):104-9, 2010.
8. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 4:661-7, 2003.

## GRUPPO PODOPATIA DIABETICA

**Distribuzione sul territorio nazionale delle strutture che si occupano di "piede diabetico"**

**a cura di A. Bruno  
per il Gruppo AMD-SID  
Podopatia diabetica\***

**Scopo del lavoro**

L'iniziativa coordinata dal Comitato di Coordinamento del gruppo interassociativo AMD-SID di "Podopatia Diabetica" aveva lo scopo di valutare la distribuzione territoriale delle strutture che si occupano di piede diabetico e di identificare per ognuna di esse la complessità di cure fornite. Il progetto, condiviso con le due società SID e AMD, è stato condotto nel secondo semestre del 2015. Non rientrava nelle finalità del lavoro la classificazione delle strutture e si ribadisce che l'assegnazione delle strutture a diversi gradi di complessità è avvenuta esclusivamente in base alle risposte autonomamente fornite al questionario e sono da intendersi come gradi di "intensità di cura fornite", dall'analisi dei dati non è possibile ricavare informazione sulla "qualità" o "appropriatezza" delle stesse.

**Metodi**

Il Comitato di Coordinamento del gruppo di "Podopatia diabetica" ha elaborato un questionario composto da 42 domande divise in 6 gruppi. La prima sezione "organizzazione struttura" comprende domande relative al numero di giorni di apertura, alle ore dedicate ed al personale utilizzato, alla presenza di posti letto autonomi o in appoggio; la seconda sezione "organizzazione diagnosi" indaga soprattutto la possibilità di eseguire procedure complesse all'interno della macrostruttura in cui risiede il centro; nella terza sezione "cura" sono richiesti i dati relativi ad alcuni aspetti caratterizzanti le strutture che si occupano di piede; nella quarta sezione "volumi" sono richiesti, se noti, i dati sulle amputazioni e sulle rivascularizzazioni; nella quinta sezione "educazione" si fa riferimento alle azioni educative messe in atto per ridurre il rischio di lesione ed infine nella sesta sezione sono richiesti i dati identificativi del

\* A. Bruno (Coordinatore nazionale), R. Anichini (Coordinatore eletto), P. Galenda, L. Giurato, G. Meloni, L. Monge, L. Rizzo, V. Stoico.

centro al fine della pubblicazione. In questa sezione è specificatamente richiesta l'autorizzazione alla pubblicazione degli stessi. Alle singole domande si poteva dare una unica risposta SI o NO ad eccezione di quando si richiedeva una valutazione numerica nella sesta sezione. L'algoritmo utilizzato (Figura 1) è stato elaborato per definire i livelli di "complessità di cura" in base alle autodefinizioni fornite e definisce l'intensità come: screening, trattamento e trattamento complesso. L'algoritmo prevedeva anche una verifica del livello assegnato con le domande 22, 23, 24, 25 e 28 riguardanti il livello di assistenza che la macrostruttura, in cui è inserito il centro, può fornire. In particolare si dava importanza alla possibilità di diagnosi e trattamento delle lesioni vascolari e la possibilità di intervento in urgenza. Le risposte a queste domande non modificavano il livello precedentemente assegnato ma ne rinforzano il significato quando presenti. Il questionario è stato distribuito a tutti i rappresentanti regionali del gruppo di Podopatia Diabetica e contemporaneamente sono stati informati i presidenti regionali delle due società scientifiche affinché svolgessero un ruolo di garanzia sulla distribuzione capillare degli stessi. La raccolta dei questionari è terminata il 31 dicembre 2015.

**Risultati**

Al 31 dicembre 2015 sono pervenuti 199 questionari, di questi ne sono stati esclusi 22 (5 perché non hanno dato il consenso alla pubblicazione e 17 perché hanno dichiarato di non avere un ambulatorio dedicato al piede). Le rimanenti 177 strutture sono state classificate dall'algoritmo in: 46 Screening, 95 Trattamento e 36 Trattamento complesso. La distribuzione territoriale è riportata nella figura 2.

Nella tabella 1 sono riportati i rapporti in relazione alla densità della popolazione residente (dati ISTAT al 1 gennaio 2015). Le domande di "verifica" hanno confermato al 100% i dati del livello trattamento e al 77% i dati del livello trattamento complesso.

**Discussione**

La valutazione dei questionari presenta numerosi limiti dovuti alla selezione delle domande ed alla modalità di raccolta (autorefente), tuttavia il coinvolgimento delle strutture regionali e il lungo periodo concesso alla raccolta dei questionari con ripetute verifiche degli stessi e feedback con i rappresentanti regionali dovrebbe in parte aver sopperito ai limiti intrinseci di questi studi. Le domande di verifica hanno permesso di definire un buon grado di attendibilità dei dati per le strutture dedicate al trattamento delle lesioni del piede, mentre hanno mostrato un

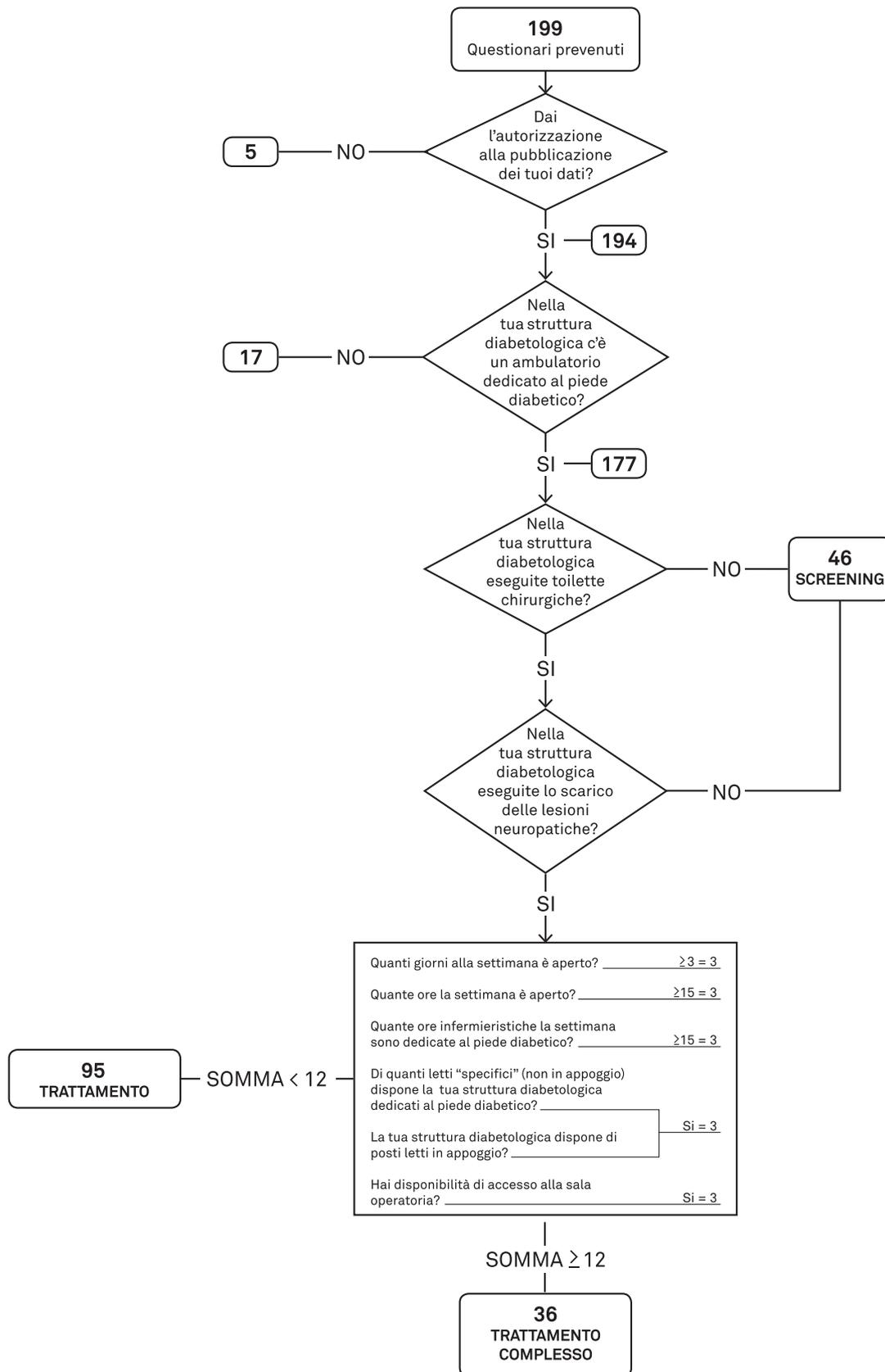


Figura 1 Flow chart dell'algoritmo utilizzato.



**Figura 2** Distribuzione territoriale delle strutture che si occupano di "Piede diabetico". Cerchio vuoto: attività di screening; cerchio crociato: attività di trattamento; cerchio nero: attività complessa.

certo grado di sovrastima per le strutture di maggior complessità organizzativa (l'algoritmo di valutazione non era stato reso noto al momento della compilazione del questionario). I dati dimostrano come la distribuzione territoriale dei centri dedicati al piede diabetico sia carente soprattutto al sud d'Italia anche se il gradiente nord-sud presenta alcune eccezioni se si valutano i centri in rapporto alla densità della popolazione residente.

## Conclusioni

La raccolta delle schede delle strutture diabetologiche che si occupano di piede diabetico ha raggiunto un accettabile grado di affidabilità. Pur essendo possibile una percentuale di dati mancanti, la distribuzione è coerente con le precedenti iniziative e con l'osservazione quotidiana che pone la diabetologia italiana ad un buon livello nel panorama internazionale anche per quanto riguarda il trattamento e la prevenzione delle lesioni ai piedi. Si ribadisce che l'attribuzione dei livelli non è una attribuzione di merito ma deriva unicamente dalle informazioni fornite dai singoli centri e rappresenta il livello di intensità di cure offerto dalla struttura stessa. È inten-

**Tabella 1** Concentrazione delle strutture che si occupano di piede diabetico in rapporto alla densità abitativa (abitanti/km<sup>2</sup>). Fonte: Istat 2015.

REGIONE	RAPPORTO
LIGURIA	0,010
MOLISE	0,014
CALABRIA	0,023
CAMPANIA	0,023
TRENTINO ALTO ADIGE	0,026
FRIULI VENEZIA GIULIA	0,026
VALLE D'AOSTA	0,026
ABRUZZO	0,033
PUGLIA	0,038
SICILIA	0,041
LOMBARDIA	0,048
BASILICATA	0,053
MARCHE	0,055
LAZIO	0,058
VENETO	0,063
UMBRIA	0,066
PIEMONTE	0,075
TOSCANA	0,086
EMILIA ROMAGNA	0,096
SARDEGNA	0,159

zione delle società scientifiche AMD e SID mantenere un costante l'aggiornamento di questi dati fornendo la possibilità di revisione continua dei questionari stessi al fine di fornire a tutti i nostri pazienti le informazioni più aggiornate e coerenti possibili. Con tutti i limiti già individuati questo censimento può rappresentare un importante punto di partenza per la futura programmazione sanitaria ed è auspicabile che un'azione congiunta delle Società Scientifiche a livello delle sanità regionali possa contribuire a modificare il rapporto tra il numero totale dei centri e la densità della popolazione in quelle realtà in cui risulta palesemente inadeguato.

## GRUPPO MEDICINA DI GENERE

## L'impatto del genere su morbilità e mortalità a lungo termine in pazienti con diabete mellito tipo 2 sottoposti a un trattamento strutturato e personalizzato: follow-up di 13 anni



a cura di G. Speroni

### Introduzione

Gli uomini hanno generalmente una aspettativa di vita minore rispetto alle donne. Il Diabete mellito aumenta il rischio di morte prematura, specialmente per malattie cardiovascolari. Il vantaggio delle donne nei riguardi delle malattie cardiovascolari è perso nelle donne con diabete. Le donne diabetiche hanno un rischio di mortalità cardiovascolare e stroke più elevato rispetto ai maschi. Benché questi siano dati noti, poco si sa dell'impatto del sesso sull'efficacia di interventi terapeutici nel diabete.

### Obiettivo

Lo scopo di questo studio è stato di valutare le differenze di genere sulla mortalità e morbilità nel corso di 13 anni di follow-up, dopo 6 anni di trattamento personalizzato e strutturato, in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi.

### Metodi

Nell'ambito di uno studio multicentrico randomizzato controllato, Diabetes Care in General Practice (DCGP), 1.381 pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a ricevere 6 anni di trattamento personalizzato e strutturato o di trattamento di routine. L'intervento comprendeva regolare follow-up, definizione di obiettivi personalizzati e formazione continua dei medici di base partecipanti allo studio.

I pazienti sono stati riesaminati alla fine dell'intervento e seguiti per 13 anni. L'analisi osservazionale è stata eseguita su 970 pazienti per i 13 anni successivi utilizzando registri nazionali. Outcomes sono stati mortalità per tutte le cause, mortalità correlata al diabete, qualsiasi endpoint correlato al diabete, infarto miocardico, ictus, malattia vascolare periferica e la malattia microvascolare.

### Risultati

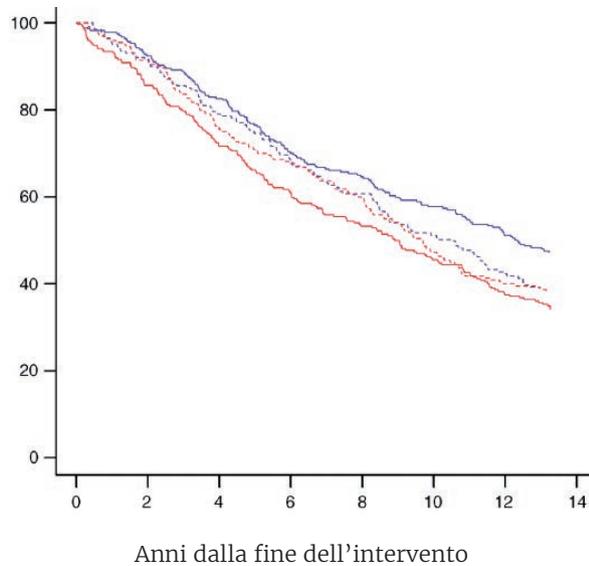
Dopo 6 anni di intervento non ci sono stati effetti legati al genere sugli outcomes intermedi a parte i livelli di HbA1c.

I livelli di HbA1c nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo erano 8.6% (70 mmol/mol) e 9.4% (79 mmol/mol) nelle donne e 8.8% (73 mmol/mol) e 9% (75 mmol/mol).

I risultati hanno dimostrato che le donne nel gruppo di intervento rispetto a quelle nel gruppo di controllo hanno il 26% in meno di probabilità di morire di qualsiasi causa, il 30% in meno di probabilità di morire di una causa legata al diabete, il 41% in meno di probabilità di subire un ictus e il 35% in meno di probabilità di avere qualsiasi endpoint correlato al diabete.

**Tabella 1** Eventi (ogni 1000 soggetti/anno) e Hazard Ratios per Outcomes in donne del gruppo d'intervento vs donne del gruppo di routine.

OUTCOME	INTERVENTO STRUTTURATO PERSONALIZZATO	INTERVENTO DI ROUTINE	HAZARD RATIO P
OGNI END POINT CORRELATO AL DIABETE	73.4	107	0.65 0.004
MORTALITÀ CORRELATA AL DIABETE	34.6	45.7	0.70 0.031
MORTALITÀ PER OGNI CAUSA	55.5	68.5	0.74 0.028
STROKE	15.6	28.9	0.59 0.038



**Linea blu intera** donne gruppo interventp

**Linea blu punteggiata** donne gruppo routine

**Linea rossa intera** uomini gruppo d'intervento

**Linea rossa punteggiata** uomini gruppo routine

## Discussione

Durante i 13 anni di follow-up, dopo 6 anni di intervento strutturato, le donne hanno presentato una minore mortalità per ogni causa e per cause correlate a diabete, minore incidenza di ogni evento correlato al diabete e di stroke rispetto alle donne del gruppo di controllo.

Questi dati non sono stati osservati nell'uomo. Le differenze di genere sono risultate significative per mortalità per ogni causa e correlata al diabete.

L'intervento strutturato e personalizzato ha portato ad una riduzione dei livelli di HbA1c nella donna, ma non nell'uomo. Questo potrebbe spiegare in parte le differenze negli outcomes che permangono tuttavia anche dopo aggiustamento per HbA1c, chiamando in causa complessi fattori sociali e culturali legati al sesso.

Un trattamento personalizzato potrebbe portare le donne a prendersi cura di se e potrebbe incentivarle ad una maggiore aderenza al trattamento. Le donne in genere accettano meglio la malattia e i cambiamenti ad essa correlati. I maschi invece tendono a rifiutare la malattia e le difficoltà che comporta. Un trattamento personalizzato potrebbe portare i maschi a sfuggire all'autogestione.

Gli autori concludono sulla necessità di esplorare ulteriormente gli effetti specifici del genere in grandi studi di intervento al fine di ripensare il modo in cui trattiamo uomini e donne, affinché entrambi i sessi possano beneficiare di trattamenti intensificati.

### *The impact of gender on the long-term morbidity and mortality of patients with type 2 diabetes receiving structured personal care: a 13 year follow-up study*

Marlene Ø. Krag, Lotte Hasselbalch, Volkert Siersma, Anni B.S. Nielsen, Susanne Reventlow, Kirsti Malterud, Niels de Fine Olivarius

**Diabetologia 59:275-285, 2016.**

## NEWS TEMATICHE



a cura di **R. Manti**

leonardimanti@virgilio.it

## Il counseling sull'attività fisica: una priorità nella pratica clinica. Il tempo di agire è ora!

A cura di **Sara Colarusso**

11 marzo 2015 (Gruppo ComunicAzione) - La ricerca scientifica dimostra con ampio consenso come praticare regolarmente attività fisica (AF) protegge da malattie croniche quali ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, obesità, patologie cardiache, declino cognitivo, neoplasie e depressione. Nessun altro intervento terapeutico si associa ad un così largo ventaglio di effetti benefici come l'AF. In una recente "call to action" l'American Heart Association ha nuovamente evidenziato come non praticare AF rappresenti una principale causa di mortalità in tutto il mondo. Poiché svolgere AF rientra nelle modifiche del lifestyle e dato il ruolo essenziale che gli operatori sanitari rivestono nel motivare il cambiamento comportamentale nei pazienti, il counseling sull'AF rappresenterebbe un'ottima opportunità per migliorare lo stato di benessere e di salute dei pazienti, e pertanto a basso costo.

Con un viewpoint pubblicato di recente su JAMA, Berra K (Stanford, California) e coll. si sono posti l'obiettivo di motivare gli operatori tutti al counseling in tema di AF, ad includerlo nella regolare pratica clinica ambulatoriale, consigliando gli strumenti più utili e appropriati per adattarlo al meglio nei quotidiani ritmi lavorativi. Precedenti esperienze cliniche americane già note e pubblicate (Activity Counseling Trial Research Group), hanno dimostrato che svolgere brevi incontri (3/4 minuti) durante le abituali visite ambulatoriali di routine comportava un aumento dei livelli di AF da parte dei pazienti nel corso dei due anni successivi e pure un miglioramento del grado di fitness cardiorespiratorio. Investire il team di cura e prevenzione nel processo assistenziale, fornendogli le opportune competenze in tema di counseling, aiuta a promuovere e favorire l'efficacia delle strategie comunicazionali e motivazionali, che costituiscono parte integrante ed essenziale del contratto terapeutico fra medico e paziente particolarmente nelle malattie croniche come il diabete mellito tipo 2.

Gli autori del lavoro di JAMA illustrano quali potrebbero essere gli approcci più efficaci nel corso del colloquio in tema di counseling e AF:

- illustrare come l'AF sia un aspetto vitale;
- chiedere al paziente se pratica regolare AF (se sì annotare secondo quali caratteristiche e modalità, in caso contrario indagarne lo stato motivazionale);
- incoraggiare i pazienti in relazione agli sforzi fatti per favorire il miglioramento e il mantenimento.

Dunque il medico può concordare con il paziente una prescrizione condivisa e il programma giornaliero di AF, invitando il paziente ad annotare le sue attività compilando un reale diario da esibire ai successivi controlli. Ciò infatti può dimostrare al paziente l'interesse del medico nei suoi confronti e quanto egli si voglia impegnare ad essere parte attiva e collaborante nel processo di cura del paziente, incentivando e rafforzando l'autoefficacia del paziente. I messaggi sull'AF devono poi essere rafforzati ad ogni successivo controllo di follow-up. Infine gli autori sottolineano come nel caso di pazienti che necessitino di un supporto educativo aggiuntivo e specialistico sia utile avere nel team di cura consulenti esperti in diabete mellito con competenze appropriate in tema di alimentazione, dieta, attività fisica.

Anche gli strumenti tecnologici possono essere d'aiuto, quali ad esempio podometri, altri strumenti di monitoraggio indossabili per misurare l'AF svolta, oppure suggerire ed indicare apps e siti per incoraggiare/consigliare l'AF. Gli autori concludono che il counseling svolto dai medici e dagli altri operatori sanitari del team di cura sia una valida opportunità per migliorare la qualità di vita e lo stato di salute dei pazienti.

Anche brevi momenti di counseling possono essere efficaci, come dimostrato e supportato da ampio consenso delle società scientifiche. La domanda rimane: "I medici e i pazienti sono pronti per agire"?

JAMA 314(24):2617-2618, 2015.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2475164#>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662069>.

## Revisione sistematica sulla dieta mediterranea: la perdita di peso a lungo termine

A cura di **Sara Colarusso**

14 marzo 2016 (Gruppo ComunicAzione) - Sono diversi gli studi osservazionali che dimostrano come la dieta mediterranea si associ ad un miglior stato di

salute. Studi di coorte evidenziano che l'aderenza alla dieta mediterranea riduce fino al 50% il rischio di sindrome metabolica e riduce il rischio di mortalità fino a 20 anni. In questa luce la dieta mediterranea è stata proposta come intervento per la prevenzione delle patologie cardiovascolari, per ridurre l'incidenza di diabete mellito tipo 2 (DM2), di patologia vascolare periferica, il tasso di fibrillazione atriale, la sindrome metabolica, oltre che per ridurre la pressione arteriosa, il rischio ipertensivo e l'aterosclerosi carotidea. Sebbene siano noti tutti questi variegati effetti benefici non è chiara ancora del tutto l'efficacia della dieta mediterranea sul calo ponderale in soggetti obesi o sovrappeso oltre i 12 mesi di trattamento dietetico. Una recente revisione sistematica di Mancini JG e coll (Canada) pubblicata su *The American Journal of Medicine* ha analizzato una serie di trials clinici controllati randomizzati (RCT) per valutare gli effetti della dieta mediterranea sul calo ponderale e sui fattori di rischio cardiovascolari in soggetti sovrappeso/obesi che cercano di perdere peso. La revisione è stata condotta sui database di MEDLINE, EMBASE, e Cochrane Library of Clinical Trials per trials condotti dal gennaio 2015 che includessero la "dieta mediterranea" quale intervento terapeutico. I dati sono stati estratti da due revisori indipendenti. Sono stati esclusi: trials condotti su partecipanti con neoplasie o trapiantati, così come quelli incentrati sul mantenimento del peso; trials trasversali, non randomizzati e non controllati, e quelli che non descrivono un counseling o intervento su attività fisica egualmente suddiviso in > 2 bracci, ovvero con inadeguato gruppo di controllo.

È stato valutato come endpoint primario: perdita di peso a >12 mesi o secondo follow-up più lungo. Endpoints secondari sono stati: BMI, grasso corporeo, circonferenza addominale, rapporto addome/fianchi, colesterolo totale-HDL-LDL, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, glicemia a digiuno e insulinemia, HOMA, emoglobina glicata. Nella revisione sono stati inclusi 5 trials (n=998) selezionati secondo i criteri stabiliti, e che pertanto includessero la dieta mediterranea come tipo di intervento e altre diete di confronto quali quella a basso contenuto di grassi, a basso contenuto di carboidrati, la dieta secondo American Diabetes Association. Gli autori hanno rilevato come la dieta mediterranea sia stata moderatamente efficace nel ridurre il peso corporeo (-3.8/10.1Kg) a >12 mesi. In 3 RCT la dieta mediterranea è stata significativamente più efficace sul calo ponderale della dieta a basso contenuto di grassi, ma non rispetto alle altre diete di confronto. Risultati simili si sono osservati sul BMI e sulla circonferenza

addominale. Ugualmente la dieta mediterranea riporta effetti sul controllo glicemico in maniera simile alle altre diete; però significativi miglioramenti si sono osservati nei pazienti con DM2. In questi pazienti l'aderenza alla dieta mediterranea comporta una maggiore riduzione della glicemia a digiuno rispetto alle altre diete (da -0.89 a -4.30 mmol/L vs -0.67 a -3.10 mmol/L) e miglioramenti sull'emoglobina glicata a >12 mesi. Riguardo al profilo lipidico la dieta mediterranea ottiene una maggiore riduzione dei trigliceridi, ma sugli altri parametri ha effetti sovrapponibili alle altre diete. Identici risultati per gli effetti sul profilo pressorio.

Dunque la dieta mediterranea risulta efficace nel ridurre il peso e i fattori di rischio cardiovascolari in soggetti sovrappeso/obesi ma non più delle altre diete. Non c'è una dieta ideale per il mantenimento del calo ponderale. Gli autori confermano i risultati di precedenti revisioni sistematiche sul tema, e confermano l'importanza di un approccio di cura basato su 3 steps: al primo posto modifiche dello stile di vita attraverso dieta, attività fisica e terapia comportamentale; al secondo posto terapia farmacologica; e infine la chirurgia bariatrica nel caso di fallimento delle precedenti soluzioni nei soggetti con obesità grave o moderata e con comorbidità. I limiti di tale revisione consistono nell'eterogeneità degli studi in relazione al disegno, alle popolazioni incluse, ai comparators, al tipo di raggruppamento statistico; nell'esiguità e selettività della ricerca che ha limitato il campione analizzato; inoltre il campione analizzato includeva circa il 90% di pazienti con DM2 o patologie cardiovascolari limitando dunque la possibilità di estendere in maniera incondizionata tutte le conclusioni dell'analisi alla popolazione generale in sovrappeso o obesa. Ma d'altro canto tale aspetto rafforza ancor più il sicuro utilizzo della dieta mediterranea nei pazienti affetti da obesità associata a comorbidità.

Am J Med 22. pii: S0002-9343(15)30027-9, 2015.

[https://www.researchgate.net/publication/287977346\\_Systematic\\_Review\\_of\\_the\\_Mediterranean\\_Diet\\_for\\_Long-Term\\_Weight\\_Loss](https://www.researchgate.net/publication/287977346_Systematic_Review_of_the_Mediterranean_Diet_for_Long-Term_Weight_Loss).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721635>.

## Sistemi di monitoraggio via web per la gestione del diabete tipo 2: una revisione sistematica

A cura del Gruppo AMD Clinical Governance

12 luglio 2015 (Congresso Medico) - L'OMS nel 2010 ha definito la telemedicina come "un sistema di offerta sanitaria, dove la distanza è un fattore critico,

in cui tutti i professionisti della sanità utilizzano sistemi di informazione e comunicazione di tipo tecnologico per lo scambio di informazioni utili per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di malattie e infortuni, per attività di ricerca e verifica e per la formazione continua degli operatori". Negli ultimi anni la telemedicina è stata proposta come un potente strumento per l'assistenza e la gestione delle patologie croniche come il diabete. Il suo utilizzo potrebbe facilitare l'accesso alle cure, migliorare il monitoraggio della malattia, l'aderenza alla terapia ed ai corretti stili di vita, fondamentali per il buon compenso del diabete. Tra le varie opportunità della telemedicina, il tele-monitoraggio o monitoraggio via web, è un sistema che permette ai pazienti di monitorare e trasmettere alcuni parametri, quali la glicemia, i valori pressori, il peso corporeo, le abitudini alimentari e l'attività fisica, direttamente da casa a una centrale remota, dove del personale sanitario può verificare costantemente la situazione del paziente e fornire delle indicazioni riguardanti la terapia e lo stile di vita.

Una review recentemente pubblicata da Muschab H. e coll. sulla rivista scientifica *Diabetes Technology & Therapeutics*, ha lo scopo di valutare l'evidenza della fattibilità di sistemi di tele-monitoraggio nel diabete tipo2 in trattamento insulinico e del loro impatto sul compenso metabolico e la qualità di vita dei pazienti che li utilizzano. Per la ricerca delle fonti sono state utilizzate le principali banche dati (Medline, EMBASE, CINAHL, AMED, the Cochrane Library, and PubMed) e, dei 429 studi identificati, solo 19 hanno risposto ai criteri definiti (9 RCT e 10 studi classificati come "quasi sperimentali" o non RCT).

Negli studi RCT un totale di 1325 pazienti seguiti con tele-monitoraggio sono stati confrontati con 1374 soggetti trattati secondo le abituali pratiche assistenziali per un periodo variabile tra 3 e 30 mesi. In tutti gli studi si è dimostrato un miglioramento significativo dell'HbA1c nei pazienti seguiti in telemedicina. Uno degli studi ha evidenziato, dopo 6 mesi di follow-up,

un significativo miglioramento anche del peso, della pressione arteriosa e del colesterolo, mentre un altro lavoro ha dimostrato una minor ospedalizzazione ed una migliore qualità di vita ed aderenza alla terapia nei pazienti in tele-monitoraggio.

In tutti gli studi non RCT (circa 2000 pazienti) il parametro raccolto era la glicemia, pur con diversa modalità di registrazione e trasmissione del dato e l'operatore sanitario che raccoglieva le informazioni era costituito da personale infermieristico. Anche in questo caso si è evidenziato un miglioramento della HbA1c ed una alta soddisfazione dei pazienti nell'utilizzo della tecnologia.

L'aumento dell'incidenza del diabete in questi anni pone la necessità di ricercare altri strumenti di gestione della cura dei pazienti, in particolare l'innovazione tecnologica. I risultati di questa review, analogamente ad altre pubblicate negli ultimi anni, sembrano confermare che il tele-monitoraggio e la pronta analisi dei parametri legati a problemi medici hanno la potenzialità di migliorare significativamente alcuni aspetti clinici e comportamentali, con beneficio sia per il paziente che per il sistema curante. Pur non potendo sostituire la visita e l'interazione diretta tra medico e paziente, la telemedicina può essere utile in alcune situazioni per risparmiare tempo e spese di viaggio ai pazienti ed il sistema curante può recuperare tempo e risorse da impiegare in altri aspetti dell'assistenza al paziente diabetico. Senza dubbio nei prossimi anni saranno necessarie ulteriori analisi sia per comprendere come strutturare al meglio i sistemi di tele-monitoraggio, il loro impatto sulla sostenibilità nel lungo termine e la valutazione del costo-efficacia sia per individuare la tipologia di paziente ed il momento della malattia in cui essi possano dare i maggiori benefici sulla qualità della cura e della vita.

*Diabetes Technol Ther* 17(7):498-509, 2015. Epub 2015 Apr 1.  
<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2014.0296>.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830528>.

## Elena Benaduce

*Con dolore, tenerezza, affetto devo annunciare che il 2 aprile è mancata la Dott.ssa Elena Benaduce.*

*Laureata in psicopedagogia, ha dedicato tutta la sua vita in modo pionieristico all'educazione terapeutica ed è stata per tantissimi di noi punto di riferimento in un'epoca in cui per i medici occuparsi semplicemente di comunicazione sembrava fantascienza.*

*Ho ricordi bellissimi di ore trascorse con lei ad approfondire i temi dell'educazione. Anche grazie a lei oggi siamo tutti evoluti e conosciamo bene ed applichiamo i percor-*

*si di quello che sta diventando il moderno e riconosciuto approccio centrato sulla persona. L'operato di Elena è sempre stato pratico, realistico ed efficace sul campo. Una vera testimonianza di vita. Averla conosciuta è stato un privilegio, aver lavorato con lei una grande opportunità. Grazie Elena a nome mio e di tutta AMD, con stima e sincero affetto.*

Nicoletta Musacchio  
Presidente AMD



Desidero ringraziare con tutto il cuore gli Amici dell'AMD che con i loro messaggi mi hanno evocato vivide immagini di Elena, sempre sorridente nel lavoro e nella vita.

È stata una scoperta anche per me constatare quanti fili di amicizia, di stima, di solidarietà avesse tessuto in tutti questi anni.

Un riscontro simile mi è venuto da pazienti (non con diabete ma con altri problemi e altre inquietudini) che seguiva come psicologa e psicoterapeuta.

Dovete sapere che devo a Elena una quantità incalcolabile di idee, intelligenza, pensieri non convenzionali, nonché 44 anni dei suoi sorrisi dolcissimi (44 più uno di fidanzamento). Ora so di avere avuto da Elena infinite cose che non sono stato capace di ricambiare neppure in piccola parte.

Tra tante, ne voglio ricordare una perché in qualche modo ha a che fare con il vostro lavoro, che sta sul confine tra clinica e ricerca. Sei anni fa fu Elena a suggerirmi di proporre a CentroScienza – l'associazione per la divulgazione che ho contribuito a fondare e che dal 1987 organizza i GiovedìScienza al teatro Colosseo – l'istituzione di un Premio "GiovedìScienza" per un Giovane Ricercatore. Siamo alla quinta edizione. Sono stati premiati (sia pure con poche migliaia di euro) ricercatori sotto i 35 anni di vari campi disciplinari, dalle nanotecnologie alla chimica, dall'informatica alla medicina.

In diabetologia Elena ha sostenuto con forza la distinzione tra "persona con diabete" e "diabetico": la prima

definizione prende in considerazione innanzi tutto la persona, la seconda la identifica con la malattia e ad essa tende a ridurla. Di qui segue tutto un altro modo di gestire e di vivere la malattia cronica, una "filosofia" che Elena aveva appreso dal professor Jean-Philippe Assal all'Università di Ginevra e che ha sviluppato.

Come psicoterapeuta, pur avendo alle spalle vent'anni di formazione junghiana (James Hillman, in Italia Aldo Carotenuto, a Torino Francesca Tonso), praticava, senza tante teorizzazioni ma con molta efficacia, adattandola di volta in volta al caso, la "terapia strategica" sviluppata a Palo Alto da Ericksson e poi da Watzlawick, e infine in Italia da Giorgio Nardone (Università di Arezzo).

Come alcuni di voi sanno bene, da qualche tempo Elena si muoveva su una carrozzina. Ma non ha mai smesso di viaggiare con l'intelligenza. La prima cosa che facevamo la mattina era accendere la ADSL. Lei si metteva al suo computer, ingrandiva al massimo i caratteri, e si aggiornava su qualsiasi cosa: diabetologia e psicologia innanzi tutto, ma anche letteratura, arte, musica, politica. Quando negli ultimi suoi giorni, al letto UTIC del San Giovanni Bosco, le ho detto del caso del ministro Guidi ha sussurrato: "Non se ne esce". Anche lei aveva sperato come me in una svolta di questo paese.

Posso aggiungere che da quando comparve l'insulina Tresiba incominciò immediatamente a sperimentarla su di sé e a studiarla, discutendone con la cara Giuliana Petraroli, che ogni settimana la seguiva venendo a casa nostra.

Da parte mia, ho appena sfiorato il suo e vostro lavoro in una edizione dei convegni di Marentino nella quale fui invitato a dire qualcosa sull'informazione scientifica. Ho ancora negli occhi il vostro entusiasmo e il suo. Così come avrò sempre dentro di me il sorriso buono, generoso, tenerissimo, con cui ci siamo salutati.

Piero Bianucci

## NORME PER GLI AUTORI

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione.

Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### Tipologia dei contributi

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti. **Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva. **Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli

Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### Esempi di corretta citazione bibliografica

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 23190804 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.



## Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

	Sì	No
<b>1° Pagina</b>		
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2° Pagina</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Testo del lavoro</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bibliografia</b>		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>