

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione
Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD
Carlo Bruno Giorda

Presidente SIMG
Claudio Cricelli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

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

Marketing Dept Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori
Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

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

Ufficio Editoriale
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

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

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Editoriale

Risk management: la cultura della sicurezza nella gestione dei pazienti con diabete mellito

A. Ozzello..... 1

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Screening e diagnosi del diabete gestazionale: che cosa cambia con le nuove linee guida

A. Di Benedetto..... 4

Pratica professionale

Il nodulo tiroideo: istruzioni per l'uso

S. Arena, A. Latina, S. Benvenega 9

Caso clinico

Maria ha una diagnosi di diabete gestazionale in anamnesi Follow-up? ... se sì, quale?

M. Passamonti..... 14

Report Congressi e Convegni

XXIV Congresso Regionale AMD Piemonte e Valle d'Aosta

L. Monge..... 17

28° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale

G. Medea..... 19

Notizie dal Web

Risk management in sanità

A. Ozzello..... 21

Una pagina per il paziente

Come conservare l'insulina

G. Di Vieste..... 24

Notizie dal mondo del farmaco

Liraglutide: update dai trial LEAD e nuovi dati clinici

G. Aimaretti 25

Acarbose nell'algoritmo terapeutico AMD

A. Ceriello..... 31

Studio SOLVE™ (*Study of Once Daily Levemir®*) coorte italiana: efficacia, sicurezza ed effetto sul peso della terapia con detemir in pazienti con diabete tipo 2 insulino-naïve

S. Caputo..... 33

Notizie dal mondo della diagnostica

GLUCOCARD MX: Multitasking eXperience 39

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 4, vol. 11, 2011 40

NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

Norme generali

Testo:

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

Abbonamenti

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

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

In copertina: Riga, Lettonia

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

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

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

Risk management: la cultura della sicurezza nella gestione dei pazienti con diabete mellito

Alessandro Ozzello

SSVD Diabetologia e Malattie Metaboliche, OORR di Pinerolo, ASL TO 3

PAROLE CHIAVE

Governo clinico • Errore • Esiti

CORRISPONDENZA

ALESSANDRO OZZELLO
aozzello@asl10.piemonte.it

Introduzione

La sicurezza dei pazienti¹, ovvero “la libertà da danni inutili o potenziali associati alle cure sanitarie”, è un grave problema per la sanità e un elevato onere economico che preoccupa tutto il mondo.

Si stima che l'8-12% dei ricoverati, ogni anno, in Europa, subisca un incidente sanitario; i più frequenti sono le infezioni nosocomiali, gli eventi avversi (AE) dovuti a errori di: terapia medica e chirurgica, diagnosi e mancata reazione a risultati di analisi, malfunzionamento di apparecchi medici.

L'aumento della popolazione anziana e del diabete, e la necessità di delegare le cure a domicilio, espongono il paziente a situazioni a rischio di ricovero per AE, e pongono al medico quesiti che possono essere governati nell'ambito della gestione integrata², attraverso la cooperazione tra cure primarie e specialistiche, e l'utilizzo dello strumento dei percorsi. Il rischio clinico è l'eventualità per singole persone di subire un danno come conseguenza di un errore associato alla cura, la sua gestione è un determinante del governo clinico e si colloca nel tema più generale della qualità³ e della valutazione dell'outcome.

L'arte medica è rischiosa e “la decisione è difficile” ancor più oggi, in era di *evidence based medicine*, perché si occupa di persone con problemi di salute complessi e il processo assistenziale coinvolge molteplici protagonisti e attività.

La sicurezza del paziente è il primo obiettivo dell'attività del medico, “Primum non nocere”, e la conoscenza del rischio è il primo atto per realizzarla.

Forse il concetto della sicurezza in medicina nasce, *patient safety*, con F. Nightingale⁴ – “Può sembrare un principio singolare da esprimere eppure il primo requisito di un ospedale consiste nell'evitare danni al malato” –, sotto la cui guida venne introdotta la raccolta di dati per ottenere statistiche sui tassi di natalità, mortalità e sulle cause dei decessi.

La conoscenza di fattori causali o contribuenti è fondamentale per prevenire l'incidente sanitario con misure che devono essere condivise tra tutti: pazienti, operatori e decisori.

I primi studi sugli incidenti in sanità sono degli anni '90, ma è la pubblicazione del report⁵ “To err is human”, dell'Istituto di Medicina, US, anche grazie agli echi della cronaca di tutto il mondo sulle morti accidentali, che avvia una serie di iniziative coordinate dalla *World Health Organization (WHO)*⁶ per affrontare la *safety* con un metodologia scientifica e promuovere il passaggio dalla cultura della colpa a quella della responsabilità.

I percorsi diagnostico-terapeutici sono la risposta del sistema sanitario per assicurare l'integrazione di responsabilità professionali, conseguire efficacia e sicurezza e migliorare la qualità degli esiti di salute; tuttavia nel sistema si annidano insidie che facilitano l'errore, non solo medico.

La gestione del rischio clinico è un fattore di qualità anche nell'assistenza ambulatoriale-domiciliare della malattia cronica e anche per questo l'assistenza integrata del diabete mellito è un modello di riferimento.

Politiche e interventi in Europa (EU) e Italia

Per affrontare le questioni chiave della sicurezza dei pazienti è necessaria una strategia: l'UE promuove un approccio integrato per stimolare, negli Stati membri, l'elaborazione di politiche,

l'adozione di una terminologia e indicatori comuni (Tab. I), per identificare eventi e cause, e monitorare le azioni preventive e il coinvolgimento dei pazienti nel processo per garantire la loro sicurezza. È necessaria una specifica formazione professionale – di base e post-universitaria – di coloro che forniscono le cure in prima persona, che sviluppi le capacità di imparare dagli sbagli (registrazioni e analisi di dati), individuare la vulnerabilità del sistema e anticipare gli errori.

L'Italia aderisce al programma⁷: sono stati realizzati diversi strumenti (glossario, metodi di indagine, sistemi di report, check list, guide e manuali) che rispondono a queste esigenze. Tuttavia rimangono molti pregiudizi (confidenzialità dei dati, timore per la responsabilità legale) e difficoltà dovute alla limitata conoscenza e comprensione epidemiologica degli AE, alla disomogeneità delle pratiche di gestione della qualità, alla mancata dimostrazione di efficacia sistemica delle esperienze.

Tabella I. Glossario UE¹.

- *Evento sfavorevole*: un incidente con conseguenze negative per un paziente
- *Conseguenze negative*: conseguenze implicanti una disabilità fisica strutturale o funzionale e/o qualsiasi effetto nocivo che ne deriva
- *Infezioni associate all'assistenza sanitaria*: affezioni o patologie correlate alla presenza di un agente infettivo o dei suoi prodotti in connessione con l'esposizione a strutture o procedure sanitarie o a trattamenti sanitari
- *Sicurezza dei pazienti*: il fatto che un paziente non subisca conseguenze negative non necessarie o non sia esposto a potenziali conseguenze negative associate all'assistenza sanitaria
- *Indicatore di processo*: un indicatore riferito alla conformità con attività convenute quali l'igiene delle mani, la sorveglianza, le procedure operative standard
- *Indicatore strutturale*, un indicatore riferito a risorse quali il personale, un'infrastruttura o un comitato

Risk management in sanità

Gli eventi sfavorevoli, sia nel settore ospedaliero che in quello delle cure primarie, sono in larga misura prevenibili e per lo più riconducibili a fattori sistemici.

La gestione della sicurezza della cura richiede tre tappe complementari: identificazione degli AE, correzione o attenuazione degli effetti, prevenzione.

Il risk management in sanità⁸ è un ingrediente, nel gioco di pazienza del governo clinico⁹, necessario per migliorare la qualità delle cure; è la risposta organizzativa al bisogno di ridurre gli errori e i costi conseguenti. Una metodologia mutuata da settori lavorativi (trasporto aereo, ferroviario, industria chimica o nucleare, ecc.) in cui "l'incidente" coinvolge molte persone, è di dominio pubblico e genera possibilità di risarcimento¹⁰.

Il risk management nel diabete?

Nonostante i dati e le raccomandazioni prodotte riguardino quasi esclusivamente l'assistenza ospedaliera, gli AE interessano ogni attività del processo di cura e coinvolgono tutti: gli operatori, le discipline, i decisori, i pazienti e i familiari

Farmaci e presidi innovativi hanno favorito il miglioramento delle cure, della longevità e della qualità della vita, e aumentato la complessità dell'assistenza e i rischi correlati sia per i pazienti che per i sanitari.

Il diabete mellito è un fattore di complessità assistenziale¹¹; nel 2005 l'*American Association of Clinical Endocrinology* (AAE) ha prodotto una consensus sulla gestione dell'errore nella cura del diabete¹², in cui sottolineava il rischio ipoglicemico nel trattamento insulinico in regime di ricovero¹³.

È noto da tempo che le persone con diabete hanno un'alta prevalenza di comorbidità e politerapia che aumenta di 2,2-4 volte il rischio di ricovero.

Un studio recente¹⁴, in pazienti over 65 seguiti ambulatorialmente, segnala 5.077 casi di ricoveri in emergenza da AE (ricoveri stimati: 99.628/anno), attribuiti a 4 farmaci implicati nel 69% degli episodi, da soli o in combinazione – warfarin (33,3%), insulina (13,9%), antiipiastrinici orali (13,3%) e ipoglicemizzanti orali (10,7%). Circa la metà dei casi riguarda anziani over 80 e in 2/3 si ha sovradosaggio non intenzionale. Lo studio non contempla i casi di incidente derivati dal ricovero.

La misurazione della glicemia può produrre eventi avversi

Il caso "dell'inganno dello stick glicemico" è riportato in un Manuale italiano per la Formazione¹⁵, come esempio per declinare in pratica la gestione dell'errore: 1) evento: segnalazione di un ricovero evitabile; 2) causa: scorretta conservazione della striscia da parte del caregiver; 3) azione preventiva: istruire il paziente o la persona di riferimento della famiglia e accertarsi che abbia compreso le istruzioni impartite per il controllo della glicemia¹⁶.

Non sono noti dati italiani di AE da dispositivi per misurare la glicemia domiciliare¹⁷; nel 2003¹⁸ in Francia e altri paesi UE sono stati segnalati numerosi casi di grave ipoglicemia farmaco-indotta in pazienti diabetici sottoposti a dialisi peritoneale con icodextrina, dovuti all'interferenza del maltosio (prodotto dal metabolismo dell'icodextrina), con l'enzima (GDH-PQQ) utilizzato nella striscia di alcuni dispositivi, che causa sopravvalutazione della glicemia.

L'educazione terapeutica verificata e controllata nell'ambito del PDTA diabete¹⁹ è un'azione preventiva che riduce il rischio di eventi sfavorevoli, e i costi che sicuramente concorrono ai numerosi ricorsi in pronto soccorso per ipo/iperglicemia in Italia.

Conclusioni

Le cure domiciliari per il diabete nascondono una vulnerabilità del sistema sanitario che potrebbe avere una dimensione economica rilevante, e sulla quale è necessaria una attività di monitoraggio che la medicina generale e la specialistica diabetologica

possono attuare, nell'ambito dei progetti di assistenza integrata in corso, per ridurre anche le ospedalizzazioni da EA nelle cure. Se consideriamo che il diabete – specie il tipo 2 – è implicato nel 30% dei ricoveri in Italia, prevenire le complicanze che causano i ricoveri ridurrà anche il rischio di incidenti sanitari a cui questi pazienti vengono esposti. Infine, nella gestione ambulatoriale l'inerzia clinica, con il sottoutilizzo o l'impiego improprio di terapie potenzialmente efficaci, può assumere il ruolo di errore medico di non trascurabile importanza²⁰. L'approccio della gestione integrata, lungi dal destare nel pubblico un interesse paragonabile al report delle morti accidentali, è quello verso il quale ci conduce l'evidenza scientifica: con il nostro lavoro “non sapremo esattamente a chi avremo salvato la vita, ma ci saranno molte più vite salvate”²¹.

Bibliografia

- 1 Raccomandazione del Consiglio sulla sicurezza dei pazienti, comprese la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 3.7.2009 – http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_it.pdf
- 2 Ozzello A. I fondamentali della gestione integrata. La gestione integrata del diabete mellito tipo 2. *MeDia* 2009;9:107-14.
- 3 Berwick D. *Continuous quality improvement: an ideal in health care*. *N Engl J Med* 1989;320:53-6.
- 4 Nightingale F. *Notes on hospitals*. 3rd edn. London: Longman 1863. <http://www.archive.org/details/notesonhospital01nighgoog>
- 5 Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press 2000.
- 6 Fifty-fifth world health Assembly (WHO). *Quality of care: patient safety. Report by secretariat*, 2002. http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ea5513.pdf
- 7 *Governo Clinico, qualità e sicurezza delle cure*. <http://www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp>
- 8 Commissione tecnica sul rischio clinico. *Risk management in sanità. Il problema degli errori*, 2004. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_583_allegato.pdf
- 9 Vincent C. *Clinical risk management: one piece of the quality jigsaw*. *Quality in health care* 1995;4:73-4.
- 10 Tommasini CR, Bellandi T, Tartaglia R. *Gli errori in medicina, verso un sistema per la sicurezza: la gestione del rischio clinico*. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2003;15:36-41.
- 11 Grant RW, Ashburner JM, Hong CC, et al. *Defining patient complexity from the primary care physician's perspective: a cohort study*. *Ann Intern Med* 2011;155:797-804.
- 12 American Association of Clinical Endocrinologists. *Patient safety and medical errors in diabetes and endocrinology. Consensus Conference: Position Statement*. Washington, DC, January 9, 2005 – www.aace.com/publications/position-statements
- 13 Hellman R. *A systems approach to reducing errors in insulin therapy in the inpatient setting*. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):100-8.
- 14 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
- 15 *Sicurezza dei pazienti e gestione del rischio clinico. Manuale per la formazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia*. Ministero della Salute 2010. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1232_allegato.pdf
- 16 *Assisto e curo a casa in sicurezza. Guida per gli operatori che prestano assistenza domiciliare*. Ministero della Salute 2008. <http://www.salute.gov.it/speciali/pdSpecialiNuova.jsp?sub=9&id=83&area=ministero&lang=it&idhome=83&titolo=Guida%20per%20gli%20operatori%20che%20prestano%20assistenza%20domiciliare>
- 17 Carraro P, Plebani M. *I glucometri portatili e il rischio clinico*. *EsaDia* 2009;11:4-8.
- 18 Gambardella L, Sautebin L. *Vigilanza sui dispositivi medici (Reactovigilance) in Francia* – <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/050115-05.asp>
- 19 Di Benedetto A, Ozzello A. *Gestione pratica del paziente in trattamento con insulina*. *MEDIA* 2011;11:145-8.
- 20 Hellman R, Hellman J, Rosen H. *Provider error is an important cause of poor outcomes in diabetes care*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A67.
- 21 Brennan TA, Gawande A, Thomas E, et al. *Accidental deaths, saved lives, and improved quality*. *N Engl J Med* 2005;353:1405-9.

Screening e diagnosi del diabete gestazionale: che cosa cambia con le nuove linee guida

Riassunto

La diagnosi del diabete gestazionale è da oltre 40 anni oggetto di un acceso dibattito fra le organizzazioni scientifiche. Per uniformarne i criteri, è stato recentemente condotto uno studio multi-etnico (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome Study*, HAPO) i cui risultati sono stati utilizzati da una consensus internazionale di esperti dell'IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) per definire i nuovi criteri per la diagnosi. In realtà, a distanza di quasi due anni, solo poche nazioni le hanno adottate, perché hanno suscitato una serie di critiche legate soprattutto al notevole incremento della prevalenza e a un non favorevole rapporto costo/benefico.

In Italia, dopo appena un anno dalla adozione delle raccomandazioni IADPSG, è stato pubblicato un aggiornamento, elaborato da AMD-SID, dall'Istituto Superiore di Sanità e dal CeVe-As (Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria), basato sulle più recenti evidenze scientifiche, con l'obiettivo di migliorare la gestione multidisciplinare della malattia.

Introduzione

Il diabete gestazionale (GDM) è la complicanza più frequente in gravidanza (circa il 10% delle gestanti), con importanti ripercussioni sulla salute materna e fetale, anche a distanza di anni dal parto. Poiché i criteri finora utilizzati non erano supportati da chiare evidenze scientifiche – per la mancanza di studi clinici adeguati, spesso non portati avanti per motivi etici –, dagli anni '80 a oggi si sono susseguiti differenti modalità di screening e di diagnosi. Questo ha dato luogo a diverse interpretazioni sulla diagnosi del GDM nelle varie parti del mondo, con una conseguente mancanza di uniformità. Tutte le organizzazioni sanitarie internazionali sono d'accordo, tuttavia, sull'epoca più idonea per eseguire lo screening per il GDM, che è la 24-28^a settimana di gestazione, periodo nel quale i cambiamenti metabolici apportati dagli ormoni gravidici danno luogo al maggior incremento dell'insulino-resistenza materna, fattore fondamentale per la comparsa del GDM. Una insorgenza più precoce del diabete in gravidanza è spesso legata alla presenza di alterazioni metaboliche non diagnosticate prima della gravidanza, o all'esistenza di importanti fattori di rischio, come obesità o diabete gestazionale nella precedente gravidanza.

La diatriba

Si discute ancora oggi, invece, se utilizzare per la diagnosi l'OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) con 75 g di glucosio, secondo le indicazioni della *World Health Organization* (WHO), o quello con 100 g e della durata di 3 ore, consigliato, fino a qualche anno fa, dai ginecologi statunitensi, dall'*American Diabetes Association* (ADA) e da altre società scientifiche, come quelle del nostro paese.

Un altro argomento controverso riguarda l'utilità e la sostenibilità di uno screening rivolto a tutte le donne in gravidanza, rispetto a uno mirato solo alle gestanti con una più alta probabilità di sviluppare la malattia e quindi più facilmente identificabili attraverso alcuni fattori di rischio. Questo eviterebbe a molte donne di sottoporsi a inutili esami di laboratorio e ridurrebbe il margine d'errore e il ricorso a una eccessiva medicalizzazione in gravidanza. Infatti,

Antonino Di Benedetto

Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Messina;
Coordinatore del Gruppo di Studio
AMD-SID "Diabete e Gravidanza"

PAROLE CHIAVE

Screening • Diabete gestazionale •
Linee guida

CORRISPONDENZA

ANTONINO DI BENEDETTO
adibenedetto@unime.it

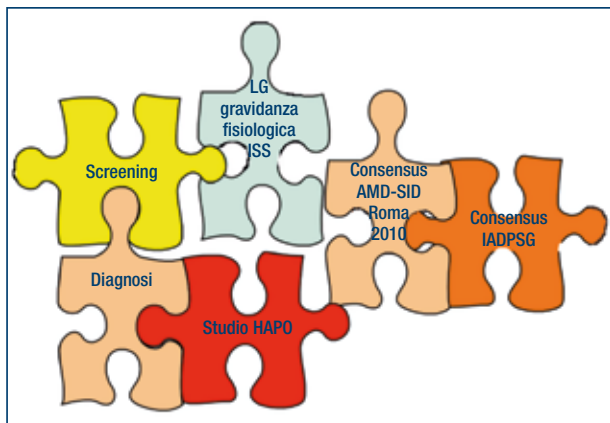


Figura 1.

Il puzzle incompleto dello screening e della diagnosi del diabete gestazionale.

per evitare di sottoporre tutte le gestanti all'OGTT, è stato ideato, negli anni '70 da O'Sullivan, un test di pre-screening (minicarico di glucosio con 50 g, della durata di 1 ora), che identificava le donne a rischio per il GDM, alle quali veniva successivamente somministrato un altro test da carico, ovvero un OGTT con 100 g di glucosio, della durata di 3 ore, e la diagnosi di diabete gestazionale veniva posta solo in presenza di almeno due valori alterati. Negli anni si è visto che l'attendibilità del minicarico non era elevata e che la presenza di un solo valore patologico all'OGTT si associava a una elevata frequenza di complicanze, sia durante la gravidanza che a distanza dal parto.

Studio HAPO: un primo tentativo di riportare la concordia

Per tentare di unificare i criteri diagnostici è stato recentemente realizzato un ampio studio internazionale, con l'obiettivo di stabilire i valori glicemici predittivi delle complicanze legate al GDM in gravidanza, attraverso un OGTT con 75 g di glucosio. I risultati dello studio HAPO hanno confermato che esiste una associazione lineare tra glicemia materna e alcuni dei più frequenti outcome avversi (macrosomia, taglio cesareo, iperinsulinismo fetale e ipoglicemia neonatale), senza, però, identificare chiaramente i cut-off glicemici per la diagnosi del GDM.

Dopo lo studio HAPO: a piccoli passi verso l'uniformità

Nel marzo del 2010, una Consensus di esperti dell'IADPSG al quale hanno partecipato oltre 250 delegati in rappresentanza di 40 associazioni scientifiche di tutto il mondo, elaborando i risultati dello studio HAPO e di altre evidenze scientifiche, ha stabilito delle nuove raccomandazioni sul GDM.

Con la pubblicazione dei risultati della Consensus, vi era, da parte del mondo scientifico, la speranza di superare le antiche diatribe e di raggiungere l'uniformità nella diagnosi del GDM, poiché

nella Consensus dell'IADPSG erano rappresentate tutte le società scientifiche mondiali, compreso il WHO. Invece, a tutt'oggi, solo poche nazioni hanno deciso di adottare i criteri dell'IADPSG (ADA, AACE [American Association of Clinical Endocrinologists], SIGN [Scottish Intercollegiate Guidelines Network]) apportando, fra l'altro, importanti modifiche. In generale, i criteri IADPSG suscitano grande preoccupazione da parte delle varie organizzazioni sanitarie, essenzialmente per l'eccessivo incremento della prevalenza del GDM (18-20% delle gravidanze) e per il conseguente aumento del ricorso alla medicalizzazione in gravidanza, senza che questo sia supportato da adeguate evidenze scientifiche e da studi sul rapporto costo-beneficio dello screening e del trattamento del GDM.

Cosa è accaduto in Italia?

Nel nostro paese, le raccomandazioni dell'IADPSG sono state recepite integralmente da una Consensus Conference organizzata dal Gruppo di Studio AMD-SID "Diabete e Gravidanza" tenutasi a Roma il 27 marzo 2010, alla quale hanno partecipato, oltre ai diabetologi, anche rappresentanti delle società scientifiche dei ginecologi, delle ostetriche, dei laboratoristi e dei medici di medicina generale.

Alcuni mesi dopo la Consensus italiana, un panel di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, affiancato dalla consulenza di una agenzia specializzata nella elaborazione di linee guida (CeVeAs), ha redatto una linea guida sulla gravidanza fisiologica, basata sulle indicazioni della linea guida inglese *Antenatal Care*. Questo importante documento ha l'obiettivo di migliorare l'assistenza sulla gravidanza nel nostro paese ed è stato commissionato dal Ministero della Salute e dal Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG), pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del gennaio 2011 e incluso nel protocollo d'intesa Stato-Regione. Il documento contiene anche delle raccomandazioni sullo screening e diagnosi del GDM, basate sui criteri del WHO e quindi diverse dalle indicazioni della Consensus dell'IADPSG. Per superare questo stato di mancanza di uniformità anche all'interno del nostro paese, le società scientifiche di diabetologia e il panel della linea guida sulla gravidanza fisiologica hanno avviato un confronto che ha portato a una revisione delle rispettive raccomandazioni e all'elaborazione di un aggiornamento che le sostituisce entrambe.

Si è trattato di una revisione che ha tenuto conto delle evidenze scientifiche, delle necessità organizzative assistenziali e del rapporto costo-beneficio dello screening sul GDM in Italia. Tale documento è consultabile online sui siti di AMD e SID e al seguente indirizzo: Linea Guida Gravidanza Fisiologica (aggiornamento 2011): http://www.snl-g-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf

Quali sono le nuove indicazioni per lo screening e la diagnosi del GDM in Italia?

- 1) Distinzione fra diabete manifesto, identificato per la prima volta in gravidanza, e il classico diabete gestazionale.

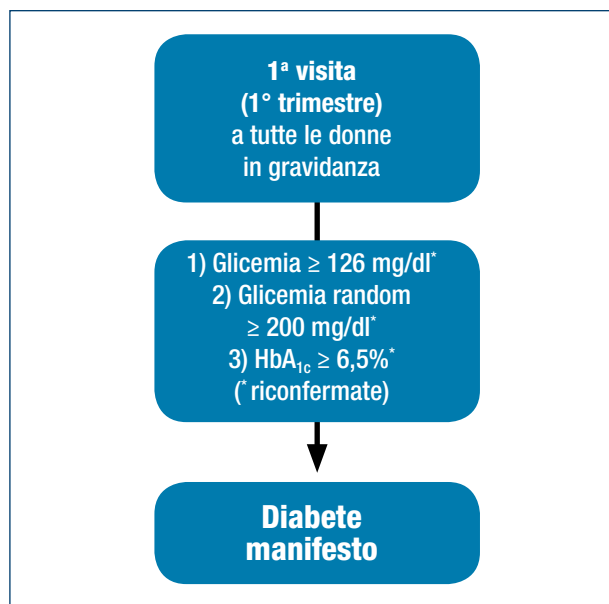


Figura 2. Screening per il diabete manifesto in gravidanza.

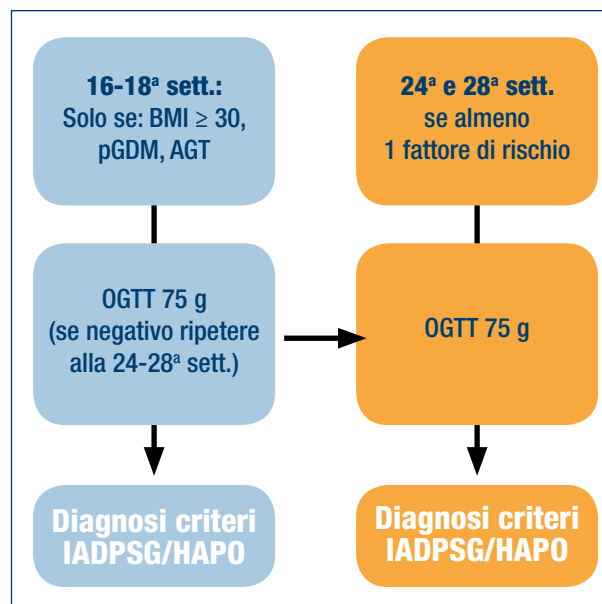


Figura 3. Screening per il diabete gestazionale.

Il diabete manifesto, è spesso un diabete non diagnosticato in precedenza e deve essere, quindi, identificato precocemente, durante il primo trimestre, con gli stessi criteri utilizzati al di fuori della gravidanza (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, oppure con una glicemia random ≥ 200 mg/dl, oppure col dosaggio dell'HbA_{1c} $\geq 6,5\%$). Come avviene per la diagnosi del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), il test alterato deve essere riconfermato (Fig. 2).

- 2) Lo screening per il GDM deve essere eseguito nella seconda parte della gravidanza e prevede due fasi: nella prima si valuta il grado di rischio di sviluppare la malattia, e le donne con almeno uno dei fattori di rischio identificati saranno sottoposte alla 24-28ª settimana al test diagnostico con OGTT 75 g, senza più la necessità del minicarico.

FATTORI DI RISCHIO CONSIDERATI PER LO SCREENING DEL GDM

1. Età (≥ 35 anni)
2. Sovrappeso e/o obesità prima della gravidanza (BMI ≥ 25 kg/m²)
3. Diagnosi di diabete gestazionale in una precedente gravidanza
4. Aver partorito un bimbo di peso ≥ 4500 g (macrosoma)
5. Familiarità di 1° grado per il DMT2
6. Etnie a elevato rischio per il GDM: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

- 3) Screening per le donne ad alto rischio di insorgenza del GDM: vi sono donne che possono avere una insorgenza precoce del GDM, cioè prima delle 24-28 settimane. Si tratta fondamentalmente di donne obese, con un BMI pregravidico ≥ 30 kg/m², o di donne che hanno avuto diagnosticato il diabete gestazionale nella precedente gravidanza. Un'altra causa che dà luogo a un elevato rischio di insorgenza precoce del GDM è la presenza di alterazioni glucidiche (AGT), cioè la IFG e/o IGT prima della gravidanza o alla prima visita in gravidanza. Per queste donne è previsto uno screening già alla 16-18ª settimana, ripetuto alla 24-28ª settimana, se negativo (Fig. 3).
- 4) La diagnosi del GDM si effettua con i criteri dell'IADPSG:
 - OGTT con 75 g di glucosio;
 - 3 determinazioni: basale (≥ 92 mg/dl); 60' (≥ 180 mg/dl); 120' (≥ 153 mg/dl);
 - per porre diagnosi è sufficiente un solo valore alterato.

GLICEMIA PLASMATICA	MG/DL
Digiuno	≥ 92
Dopo 1 ora	≥ 180
Dopo 2 ore	≥ 153

- 5) Il test per la diagnosi del GDM è l'OGTT 75 g. Inoltre, non è corretto diagnosticare il diabete gestazionale alla prima visita in gravidanza (primo trimestre) attraverso il solo dosaggio della glicemia, con il semplice riscontro di valori glicemici a digiuno ≥ 92 e < 126 mg/dl, come, invece, è raccomandato dalla Consensus internazionale dell'IADPSG, poiché questa procedura ha scarse evidenze scientifiche

Screening del GDM

PRIMA	ADESSO
Valutazione dei fattori di rischio <ul style="list-style-type: none"> • Basso: non necessita di eseguire lo screening • Medio: screening alla 24-28^a sett.: con minicarico, se positivo OGTT 100 g • Alto: screening alla prima visita in gravidanza con minicarico, se positivo OGTT 100 g (OGTT da ripetere alla 24-28^a sett., se negativo) 	Valutazione dei fattori di rischio <ul style="list-style-type: none"> • Basso: non necessita di eseguire lo screening • Medio: screening alla 24-28^a sett.: con OGTT 75 g • Alto: screening alla 18-20^a sett. con OGTT 75 g (OGTT da ripetere alla 24-28^a sett., se negativo)
Minicarico (GCT 50 g)	Il minicarico è stato abolito

OGTT diagnostico

PRIMA	ADESSO
OGTT 100 g (3 ore) Basale: 95 (mg/dl) 60': 180 120': 155 180': 140	OGTT 75 g (2 ore) Basale: 92 (mg/dl) 60': 180 120': 153
Diagnosi GDM: ≥ 2 valori alterati	Diagnosi GDM: ≥ 1 valore alterato

e può dar luogo alla possibilità di “falsi positivi”, specie quando la diagnosi viene posta nelle prime settimane di gravidanza, dal momento che non sono ancora evidenti gli effetti metabolici dell'incremento ormonale tipico della gestazione. Infatti, anche l'ADA che dal 2011 ha adottato i criteri IADPSG, non indica questa modalità di diagnosi del GDM, per la obiettiva mancanza di evidenze scientifiche a supporto.

Dallo studio HAPO a oggi: cosa cambia in Italia?

Questo recente aggiornamento della linea guida sulla gravidanza fisiologica, basato in modo rigoroso sulle attuali evidenze scientifiche, ha il pregio di aver unificato le indicazioni sullo screening e diagnosi per il GDM nel nostro paese e di aver semplificato alcune procedure diagnostiche.

Bibliografia di riferimento

- 1 Carpenter MW, Coustan DR. *Criteria for screening tests for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768-73.
- 2 Alberti KGMM, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med 1998;15:539-53.
- 3 HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
- 4 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care 2010;33:676-82.
- 5 *Linea Guida: Antenatal Care*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG062NICEguideline.pdf>
- 6 *Linea Guida: Gravidanza Fisiologica (aggiornamento 2011)*. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf

Sezione di autovalutazione

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

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

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

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

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

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

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

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

Il nodulo tiroideo: istruzioni per l'uso

Salvatore Arena¹

Adele Latina²

Salvatore Benvenga³⁻⁵

¹ ASP 8 Siracusa, PO "Umberto I",
UOC Medicina Interna,
UOS Endocrinologia e Malattie
Metaboliche, Siracusa;

² Università di Catania, Dipartimento
di Bio-medicina Clinica e Molecolare,
Divisione di Endocrinologia;

³ Sezione di Endocrinologia,
Dipartimento Clinico-Sperimentale
di Medicina e Farmacologia,
Università di Messina;

⁴ Master di Endocrinologia
dell'Infanzia, dell'Adolescenza
e della Donna, Università di Messina;

⁵ Programma Interdipartimentale
di Endocrinologia Molecolare Clinica
e di Salute Endocrina della Donna,
AOU Policlinico "G. Martino", Messina

PAROLE CHIAVE

Noduli tiroidei • Ecografia •
Citologia da agoaspirato tiroideo

CORRISPONDENZA

SALVATORE BENVENGA
s.benvenga@me.nettuno.it

Riassunto

I noduli tiroidei sono molto frequenti, poiché fino al 70% della popolazione indagata ecograficamente, in particolare nelle aree di endemia o sub-endemia gozzigena, se ne trova almeno uno. L'ecografia aiuta a selezionare i noduli da valutare citologicamente, in quanto solo il 5% circa di tutti i noduli è veramente maligno.

Introduzione

La prevalenza di noduli tiroidei (singoli o multipli) è elevata, al punto che se essi si ricercano usando l'ecografia, invece della palpazione, si arriva a valori che sfiorano il 75% della popolazione generale¹. Quindi, in Italia, su una popolazione di circa 60 milioni di persone, approssimativamente 30 milioni hanno uno o più di un nodulo tiroideo dimostrabile all'ecografia del collo. Il sesso femminile è più frequentemente interessato rispetto al sesso maschile e la prevalenza aumenta con l'età. Fortunatamente, volendo arrotondare, soltanto il 5% dei noduli risulta maligno, indipendentemente dal fatto che il nodulo sia l'unico presente in tiroide oppure ve ne siano altri. Tuttavia, data la suddetta elevata prevalenza di nodularità tiroidea, il carcinoma tiroideo è la più frequente tra le neoplasie maligne delle ghiandole endocrine. Infatti, in Italia potrebbero esserci fino a 1.500.000 casi di tumore maligno tiroideo (5% di 30 milioni). Poiché i noduli tiroidei (benigni e maligni) possono essere di dimensioni millimetriche e/o localizzati profondamente e poiché, salvo eccezioni, la crescita dei noduli maligni è solitamente lenta, noduli tiroidei benigni o maligni sono di frequente riscontro autoptico. Per convenzione, il nodulo tiroideo con diametro massimo di dimensioni inferiori al centimetro è definito micronodulo; se maligno, si parla di microcarcinoma.

All'infuori di questa evenienza (cioè decorso silente), il nodulo tiroideo costituisce motivo di visita specialistica o per la comparsa di tumefazione o per la scoperta occasionale di uno o più noduli tiroidei durante l'esecuzione di esami strumentali alla regione del collo (Doppler dei tronchi sopra-aortici, TAC o PET).

Come procedere?

Una premessa doverosa è che, ai fini di questa trattazione pratica, non è possibile essere esaustivi e ultra-dettagliati. Al riguardo sono disponibili recenti linee-guida di società scientifiche quali quelle dell'*American Thyroid Association*² oppure quelle congiunte dell'*American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi/European Thyroid Association*³.

Il concorso delle valutazioni cliniche e diagnostiche sotto specificate dovrà condurre alla etichettatura dei noduli nella categoria benigna o maligna. Tuttavia, come vedremo, esiste anche un'area grigia. Chiaramente il processo diagnostico mira a selezionare quella piccola percentuale di noduli che necessitano dell'intervento chirurgico.

1) Valutazione clinica

Sebbene presi singolarmente nessuno dei seguenti dati sia patognomonico di malignità, tuttavia vanno valorizzati i seguenti aspetti:

- a) anagrafici (genere ed età): infatti, nel sesso maschile e, indipendentemente dal sesso, in età pediatrica e senile, è relativamente più probabile che il nodulo tiroideo sia maligno;
- b) anamnesi familiare: positività per neoplasie tiroidee (carcinoma papillare ma, soprattutto, per carcinoma midollare della tiroide, poiché più aggressivo del primo);
- c) anamnesi patologica: pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti (incidenti nucleari, radioterapia esterna); sintomatologia dolorosa del nodulo, sintomatologia da compressione (disfagia, dispnea, disfonia), sintomatologia da rapida crescita (comparsa improvvisa e rapido aumento di volume della tumefazione) e crescita nonostante sia già stata intrapresa terapia soppressiva del TSH (*thyroid-stimulating hormone*) con L-T4; riscontro del nodulo in occasione di tomografia a emissione di positroni (PET); invece, sintomi funzionali da ipertiroidismo sono "tranquillizzanti" (vedi sotto scintigrafia ed esami ormonali);
- d) esame obiettivo: consistenza duro-ligneo, fissità della massa ai tessuti sottostanti, coesistenza di linfadenopatie laterocervicali. La linfadenopatia è ancor più sospetta se omolaterale rispetto al nodulo.

2) Esami biochimici

È prassi il dosaggio sierico di TSH, FT3, FT4. In caso di riscontro di ipertiroidismo, anche solo subclinico, è opportuno procedere con una scintigrafia tiroidea, allo scopo di identificare eventuali noduli di autonomia funzionale che, poiché presentano un rischio di malignità inferiore all'1%, non vanno sottoposti ad agobiopsia. Le probabilità di ipertiroidismo da singolo nodulo iperfunzionante (morbo di Plummer) o da almeno due noduli iperfunzionanti (gozzo multi nodulare tossico) aumentano nelle aree di endemia gozzigena e man mano che l'età aumenta.

A eccezione dei casi di familiarità positiva per carcinoma midollare tiroideo isolato oppure nel contesto di una neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2), non esiste consenso sulla necessità di effettuare routinariamente il dosaggio sierico della calcitonina. Infatti, questo carcinoma costituisce non più del 5% dei carcinomi tiroidei e, quindi, non più dello 0,25% di tutti i noduli. Inoltre, valori elevati – e quindi falsamente positivi – possono riscontrarsi in presenza di autoimmunità tiroidea (AbTPO e/o AbTg positivi), insufficienza renale, gastrite cronica o assunzione di inibitori di pompa protonica.

3) Esami strumentali

A) Scintigrafia

La stragrande maggioranza dei noduli tiroidei (singoli o multipli), a prescindere dalla loro natura benigna o maligna, è di tipo "freddo" poiché non capta il tracciante; quindi, la scintigrafia tiroidea è inutile come supporto diagnostico alla categorizzazione (benigna oppure maligna) di essi. È del tutto inutile in caso di micronoduli, poiché i noduli millimetrici non sono risolvibili da questa indagine di medicina nucleare.

La scintigrafia è invece utile per la diretta visualizzazione di uno o più noduli iperfunzionanti (detti anche autonomi). Può essere richiesta quando si sospetti presenza di tessuto tiroideo ectopi-

co o per valutare meglio l'estensione di voluminosi gozzi a parziale estrinsecazione retrogiugulare, non ben valutabili mediante l'ecografia.

Il tracciante più comunemente utilizzato è il Tc^{99m}, ma è indicato anche l'impiego di I¹³¹, qualora siano necessarie informazioni sulla captazione del radionuclide, come per esempio nel caso in cui si voglia trattare un adenoma tossico con una dose calcolata di I¹³¹.

B) Ecografia

Tra gli esami strumentali, l'ecografia della tiroide riveste un ruolo fondamentale. Essa non dovrebbe consistere in una semplice enumerazione di tutti i noduli presenti, ma dovrebbe permettere, indipendentemente dalle dimensioni dei noduli, di identificare i più meritevoli di approfondimento diagnostico mediante agobiopsia. Lo studio ultrasonografico della tiroide dovrebbe essere sempre integrato da quello delle stazioni linfonodali del collo (Tabb. I, II).

Le caratteristiche ecografiche che fanno sospettare (ma soltanto sospettare) la natura maligna di un nodulo tiroideo sono: l'ipoecogenicità, la presenza di microcalcificazioni, i margini poco definiti e/o irregolari, la presenza di un diametro antero-posteriore maggiore del trasverso, la vascolarizzazione intra- e peri-nodulare⁴. Una metodica di recente impiego, ma ancora in attesa di una piena validazione nella diagnostica dei noduli tiroidei, è l'elastoscintigrafia, che studia appunto l'elasticità del tessuto: minore è l'elasticità del nodulo, maggiore è il sospetto di malignità.

C) Agobiopsia con esame citologico dell'agoaspirato (*Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB o Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC*)

L'agobiopsia ecoguidata è a oggi l'esame di prima scelta per valutare la natura dei noduli tiroidei. Superiore alla FNAC c'è soltanto l'esame istologico, effettuato però a tiroidectomia avvenuta. Come già detto, circa il 95% dei noduli risulta benigno, quindi è importante selezionare correttamente quelli da sottoporre ad agobiopsia, sulla base soprattutto del quadro ecografico. È raccomandata l'esecuzione dell'agobiopsia in tutti i noduli di diametro superiore a 1 cm. Indipendentemente dalle dimensioni del

Tabella I. Ecografia tiroide.

NODULARITÀ	
Ecostruttura	Ipo/iso/ane/mista
	Ipo/iso + lacuna anecogena
Calcificazioni	Microcalcificazioni
	Macrocalcificazioni
Margini	Regolari/irregolari
	Definiti/sfumati
Diametri (TXAPXL)	"More tall than wide"
Vascolarizzazione	Pattern assente
	Perinodulare
	Intranodulare

Tabella II. Ecografia del collo.

LINFONODI	
Sede	Livelli
Forma	Ovalare
	Rotondeggiante
Ecostruttura	Ipoecogena/parenchimatosa
	Ilo
	Microcalcificazioni
PARATIROIDI	
	Se visualizzabili
TRACHEA	
	Sede
	Asse

nodulo, è inoltre indicata l'esecuzione dell'esame in pazienti con fattori di rischio, quali l'esposizione a radiazioni a livello del capo o del collo in giovane età, la familiarità per carcinoma papillare o midollare e l'incremento dei valori sierici di calcitonina.

Il diffuso impiego dell'ecografia sta determinando un incremento progressivo della prevalenza di noduli sub-centimetrici (micronoduli), per i quali, in presenza di caratteristiche ecografiche di sospetto o di linfadenopatie laterocervicali sospette, è comunque indicata l'esecuzione della FNAB. Il risultato è stato che, nel corso degli anni, si è avuta un'aumentata prevalenza dei carcinomi tiroidei (fondamentalmente quelli a istotipo papillare), prevalenza che è cresciuta esponenzialmente per i microcarcinomi papillari. Questi ultimi costituiscono attualmente, in ampie casistiche⁵, oltre il 50% dei carcinomi tiroidei totali. Nonostante le piccole dimensioni, alcuni di loro (percentualmente pochi) risultano aggressivi, presentando già alla diagnosi estensione extratiroidea e/o metastasi linfonodali. Conseguentemente, i micronoduli non vanno aprioristicamente messi da parte come non meritevoli di approfondimento diagnostico, specialmente quando vi sia uno o più degli elementi di sospetto sopra menzionati.

In caso di associazione con linfadenopatie sospette è opportuno eseguire l'esame citologico anche sul linfonodo, associandolo al dosaggio della tireoglobulina e/o calcitonina sulla componente liquida del citoaspirato oppure su un piccolo volume di lavaggio dell'ago. La positività del dosaggio per l'una o l'altra proteina sul citoaspirato (o liquido di lavaggio) è suggestiva di metastasi linfonodali.

Infine, la FNAB è indicata in tutti i noduli risultati captanti alla PET, dato l'alto rischio di malignità dei noduli che captano il fluorodesossiglucosio (14-50%).

La FNAB è un esame minimamente invasivo, avvalendosi dell'uso di un ago sottile (23 gauge), per cui non richiede anestesia. È gravato dal rischio, seppure molto basso, della comparsa di un ematoma, sottocutaneo o al di sotto della capsula tiroidea, per cui è opportuno sospendere eventuale terapia anti-aggregante alcuni giorni prima.

I parametri ideali di qualità prevedono una percentuale di falsi negativi inferiori al 2% e di falsi positivi inferiore al 3%. Fino a pochi anni fa la descrizione degli esami citologici da agoaspirato tiroideo era molto eterogenea e talvolta di dubbia interpretazio-

ne, rendendo difficile la stratificazione del rischio oncologico e la conseguente opzione terapeutica da consigliare al paziente.

Per ovviare a tale problema sono state definite delle classificazioni (o sistemi) internazionali della citologia tiroidea. Sono state così identificate diverse classi di rischio con le relative indicazioni terapeutiche: quattro nella classificazione dell'*American Thyroid Association* (ATA) del 2006, cinque in quella della *British Thyroid Association* (BTA) del 2007⁶ e in quella dell'*American Association of Clinical Endocrinologists*, dell'Associazione Medici Endocrinologi e dell'*European Thyroid Association* (AAACE/AME/ETA) del 2010, sei nella classificazione del *National Cancer Institute* (NCI) del 2008 (Tab. III). La classificazione NCI è più nota come classificazione (o sistema) Bethesda^{7,8}. In Italia, è diffusa la refertazione secondo il consenso di un comitato di esperti della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica – *Italian Academy of Pathology* (SIAPEC-IAP) riunitosi nel 2007 a Firenze⁹. Questa refertazione è in 5 classi [da TIR 1 (non diagnostico) a TIR 5 (positivo per cellule maligne)].

Dal referto citologico dovrebbe emergere con chiarezza la classe di rischio.

Classe 1: Non diagnostico

Trattasi di prelievo inadeguato per problematiche relative al fissaggio o alla colorazione, o insufficiente per quantità di materiale prelevato. Perché l'esame sia diagnostico devono essere presenti nel prelievo un minimo di sei gruppi di almeno dieci cellule tiroidee. Questa classe non dovrebbe rappresentare oltre il 15% del totale, cioè di tutte e cinque le classi. In caso di noduli cistici un prelievo costituito solo da abbondante colloide o macrofagi, emazie e materiale necrotico sono diagnostici rispettivamente di cisti colloidea e pseudocisti emorragica e vanno classificati come classe 2.

Quando il nodulo è "non diagnostico", è indicata ripetizione della FNAC, dopo almeno tre mesi (da anticipare se clinicamente il nodulo è sospetto). In caso di prelievi che risultano ripetutamente non diagnostici, può essere indicata l'escissione chirurgica.

Classe 2: Benigno (o negativo per malignità)

Costituisce il 60-70% del totale. Include noduli colloidei o iperplastici, tiroiditi e, come detto sopra, cisti. È indicato il monitoraggio ecografico annuale.

È possibile prendere in considerazione la supplementazione con iodio e un eventuale trattamento con L-tiroxina specialmente in noduli piccoli, che presentano buona quota di colloide alla citologia e in pazienti in età premenopausale o, se maschi, di età inferiore a 60 anni. La base razionale della terapia con L-tiroxina è l'inibizione della secrezione del TSH, il principale fattore di crescita fisiologico della tiroide e dei suoi noduli. Su quanto basso si debba mantenere il TSH sierico non c'è accordo, e nemmeno le suddette linee guida menzionano valori target di TSH soppresso. L'orientamento prevalente è quello di mantenere il TSH al di sotto del limite inferiore della norma ma non del tutto soppresso (< 0,01 mU/l). La motivazione di questo atteggiamento più prudente è quella di evitare dosi giornaliere di L-tiroxina relativamente più alte di quelle necessarie per portare il TSH appena al

di sotto del valore minimo dell'intervallo di normalità; infatti, più alta è la dose e maggiori sono le probabilità di effetti collaterali da ipertiroidismo iatrogeno.

È opportuno ripetere l'agobiopsia in noduli risultati benigni che manifestano incremento volumetrico e/o che modificano le loro caratteristiche ecografiche. Può essere considerata la ripetizione dell'esame anche se il nodulo rimane stabile per minimizzare la possibilità di falsi negativi.

La terapia chirurgica è suggerita nei noduli voluminosi, che determinano sintomi compressivi, in noduli in rapida crescita o anche per ragioni estetiche.

Classe 3: Lesioni follicolari o indeterminate

In questa classe, che non dovrebbe rappresentare più del 20% del totale, possono rientrare quadri con alterazioni citologiche insufficienti per includerli nella classe successiva ma con caratteristiche di benignità non certa. In pratica, a questa classe appartengono: l'iperplasia adenomatosa, l'adenoma follicolare, il carcinoma follicolare, l'adenoma a cellule di Hurthle, il carcinoma a cellule di Hurthle, la variante follicolare del carcinoma papillare. È evidente la sovrapposizione (e quindi la mancata separazione) tra lesioni benigne e lesioni maligne. Chiaramente è questa una classe che beneficerebbe moltissimo di marker di malignità dimostrabili immunocitochimicamente o con tecniche di biologia molecolare, marker non ancora proponibili per la routine clinica. L'indicazione terapeutica è chirurgica, presentando le lesioni indeterminate un rischio di malignità istologica del 20% circa; per una più corretta stratificazione del rischio, può essere utile integrare il quadro citologico con quello clinico ed ecografico. È oggetto di discussione se suddividere la classe 3 in due sottogruppi, ciascuno con differente rischio di malignità.

Classe 4: Sospetto di malignità

Trattasi di un gruppo eterogeneo di lesioni con un quadro citologico sospetto di malignità, ma in cui o non sono presenti un

numero sufficiente di cellule atipiche o sono presenti anomalie ma non tali da far passare il referto nella classe di rischio superiore. In pratica, in questa classe rientrano i casi sospetti per una di queste lesioni: carcinoma papillare, carcinoma midollare, linfoma tiroideo, metastasi intratiroidea di tumori maligni extra-tiroidei. La classe 5, che dovrebbe costituire non più del 5% del totale, presenta un rischio di malignità ben superiore al 50% (circa il 70%), per cui è chiara l'indicazione chirurgica. Solo in casi selezionati può essere presa in considerazione la ripetizione dell'esame citologico.

Classe 5: Maligno (presenza di cellule diagnostiche di malignità)

Come già detto, costituisce circa il 5% del totale. Questa classe include il carcinoma papillare, il carcinoma anaplastico, il carcinoma scarsamente differenziato, il carcinoma midollare, altri più rari tumori maligni tiroidei, e le metastasi intratiroidee di tumori maligni extra-tiroidei.

Netta l'indicazione alla tiroidectomia totale con linfadenectomia del comparto centrale ed eventualmente laterocervicale. In casi selezionati (sospetto di aggressività tumorale o di lesioni a distanza) può essere opportuno eseguire altri esami strumentali (TC, RMN, PET, scintigrafia ossea) prima dell'intervento, allo scopo di stadiare la malattia e valutare l'effettiva necessità di estensione della chirurgia anche ai linfonodi¹⁰.

Casi particolari

A) Nodulo in gravidanza

Noduli pre-esistenti tendono ad aumentare di volume e non è affatto raro che un nuovo nodulo compaia proprio durante la gravidanza. Data la parafisiologicità di tali evenienze, non vi sono indicazioni al trattamento con L-tiroxina. Per il resto, e con l'ovvia raccomandazione di non eseguire scintigrafia tiroidea, la gestio-

Tabella III. Classificazione della citologia tiroidea secondo le differenti linee guida internazionali.

ATA (2006)	NCI (2008)	BTA (2007)
		AACE/AME/ETA (2010)
Non diagnostic/inadequate (Non diagnostico/inadeguato)	Unsatisfactory (Insoddisfacente)	Non diagnostic (Non diagnostico)
Non neoplastic (Non neoplastico)	Benign (Benigno)	Benign (Benigno)
Indeterminate (Lesione indeterminata)	Undeterminate atypia (Atipia indeterminata)	Follicular lesion (Lesione follicolare)
Malignant (Maligno)	Follicular neoplasm (Neoplasia follicolare)	Suspicious (Sospetto)
	Suspicious (Sospetto)	Malignant (Maligno)
	Malignant (Maligno)	

ne del nodulo diagnosticato in gravidanza non è diversa da quella del nodulo in generale. Quindi, se il nodulo ha caratteristiche ecografiche di sospetto va pertanto sottoposto a FNAB. Se esso risultasse di classe 3, l'eventuale intervento chirurgico può essere rinviato a dopo il parto. Se il nodulo risultasse sospetto di malignità (classe 4) o maligno (classe 5), la tiroidectomia andrebbe eseguita durante il 2° trimestre, ma se non c'è evidenza di aggressività tumorale, l'intervento può comunque essere rinviato a dopo il parto. Il differimento al postpartum della tiroidectomia vale anche per nodulo a indicazione chirurgica che sia stato biopsizzato nel 3° trimestre.

B) Nodulo in età pediatrica

Mentre nell'età adulta circa il 5% dei noduli tiroidei è maligno, qui la percentuale è a due cifre, in alcune casistiche approssimando il 20%. Ne consegue una particolare accuratezza nella diagnostica ecografica, citologica e nel follow-up. Una quota di carcinomi midollari su base genetica si verifica proprio in età pediatrica, persino al di sotto dei 5 anni di età.

Bibliografia

- Mazzaferri EL. *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med 1993;328:553-9.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 2009;19:1167-214.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules*. Endocr Pract 2010;16(Suppl 1):1-43.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. *Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1941-6.
- Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, et al. *Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily*. J Natl Cancer Inst 2009;101:1575-83.
- British Thyroid Association and Royal College of Physicians. *2007 Guidelines for the management of thyroid cancer*. 2nd Ed. www.british-thyroid-association.org
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*. Diagn Cytopathol 2008;36:425-37.
- Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. *The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology*. Am J Clin Pathol 2009;132:658-65.
- Consensus sulla refertazione della citologia tiroidea SIAPEC-IAP e Società Italiana di Endocrinologia. Firenze 2007.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.

Sezione di autovalutazione

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

- essi sono egualmente frequenti nei due sessi
- essi sono egualmente frequenti nei due sessi dai 60 anni in su
- essi sono più frequenti nel sesso maschile
- essi sono più frequenti nel sesso femminile

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

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

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

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

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

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

Maria ha una diagnosi di diabete gestazionale in anamnesi Follow-up? ... se sì, quale?

Come leggere il caso clinico

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

Alla fine di ogni fase sono esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti, emersi con la presentazione del caso.

Il lettore può prospettare le sue personali soluzioni, prima di leggere i commenti e le risposte suggerite dalla redazione di MeDia, sulla base della letteratura disponibile.

Le decisioni operative realmente intraprese dal medico curante, ed esposte nello step successivo, possono in qualche punto anche discostarsi da quelle consigliate dalla redazione.

I casi clinici discussi in questa sezione, per scelta dei redattori, sono reali, ma opportunamente modificati e adattati per la pubblicazione e la legge sulla privacy.

1° step

Maria, 38 anni, è la moglie del farmacista del paese. È casalinga. Anamnesi familiare e patologica sostanzialmente muta, eccetto la comparsa di diabete gestazionale (GDM) nell'ultima gravidanza. Maria, infatti, ha due figli, Lorenzo di 5 anni e Iacopo di 18 mesi. La prima gravidanza è decorsa in modo fisiologico e la diagnosi di GDM, nel corso della seconda gestazione, è stata posta in occasione dell'esecuzione della curva da carico (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT 75 g) alla 25^a settimana, eseguita come screening per la positività dell'indicatore età ≥ 35 anni¹. Non ha mai fumato, svolge una regolare attività fisica nella palestra vicina alla farmacia del marito.

Maria si presenta in ambulatorio richiedendo il certificato medico per l'attività fisica e il suo medico di medicina generale (MMG), durante la visita di rito per il rilascio dello stesso, controlla il *Body Mass Index* (BMI), classificandola normopeso (BMI 20,9-1,71 m; 61 kg). La pressione arteriosa è nella norma: 122/78 mmHg. Soggettivamente: assoluto benessere.

Il MMG ricorda a Maria la necessità di un controllo dei valori di glicemia, in conseguenza della precedente GDM e, dopo il consueto counselling, prescrive, non senza difficoltà di accettazione da parte di Maria: glicemia basale, emoglobina glicosilata (HbA_{1c}).

Domanda

Il suggerimento del MMG è appropriato?

Risposta

Le più prestigiose società scientifiche diabetologiche suggeriscono l'appropriatezza dell'esecuzione di una procedura di screening per il diabete mellito tipo 2 (DMT2), solo con una modalità di "screening selettivo" rivolto, cioè, a soggetti ad alto rischio di DMT2². Anche la recente *Clinical Practice Recommendations dell'American Diabetes Association*³, così come il documento pubblicato congiuntamente dalle stesse Società Scientifiche diabetologiche Italiane (Associazione Medici Diabetologi, AMD, e Società Italiana di Diabetologia, SID) *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*⁴, invita all'esecuzione di un test per lo screening del DMT2 in soggetti asintomatici (Tab. I) con la presenza di uno o più fattori di rischio. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2 c'è la GDM.

La GDM, molto semplicemente, altro non è che una condizione con inizio o primo riconosci-

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale;
Collaboratore Area metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale

OBIETTIVI

- Acquisire il concetto di fattore di rischio per diabete mellito per la donna a cui è stata posta diagnosi di diabete gestazionale
 - Conoscere gli accertamenti da raccomandare per un corretto follow-up alla donna con diabete gestazionale in anamnesi
- Invitare agli accertamenti di follow-up, con una "tempistica" validata

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI

mpassam@alice.it

Tabella I. Soggetti ad alto rischio di diabete mellito.

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA _{1c} s-6,49%
Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m ²
Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • inattività fisica • familiarità di primo grado per DMT2 (genitori, fratelli) • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio • ipertensione arteriosa (≥ 140/90 mmHg) o terapia antipertensiva in atto • bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl) • nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg • basso peso alla nascita (< 2,5 kg) • sindrome dell'ovario policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'<i>Acanthosis nigricans</i> • evidenza clinica di malattie cardiovascolari

mento durante la gravidanza che sottende sia forme di diabete misconosciute preesistenti alla condizione gravidica, sia forme non conclamate, ma in evoluzione, sia, ovviamente, forme che si manifestano durante la gravidanza.

Aspetto di rilevante importanza per il MMG è il sapere che, sebbene nel periodo post-partum, più frequentemente, si assiste a un completo ritorno all'euglicemia, le stesse sono esposte a un elevato rischio, nel corso degli anni successivi, di sviluppare un franco diabete mellito, più frequentemente, tipo 2⁵.

Sebbene l'ADA³ rimarchi come sia l'HbA_{1c}, la glicemia a digiuno (FPG) e il valore glicemico 2 ore dopo un OGTT-75 g siano i test appropriati per il follow-up specifico, non c'è alcun dubbio che la FPG da sangue venoso rappresenti l'indicatore con il più favorevole rapporto costo/beneficio².

Alla luce di queste considerazioni, l'azione del MMG di Maria è appropriato.

2° step

Maria ritorna mostrando i valori degli accertamenti prescritti: FPG 88 mg/dl, HbA_{1c} 5,3%.

Il MMG, pur giudicandoli normali, invita Maria a sottoporsi a una valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo-HDL) e ricontra la pressione arteriosa che si conferma nel range della normalità. La paziente assicura di non essere fumatrice. BMI immodificato.

Domanda

Gli ulteriori accertamenti sono giustificati?

Risposta

La risposta è, con fermezza, affermativa. Sarebbe stato più corretto se gli accertamenti che il MMG suggerisce nel 2° step fossero stati già effettuati con il primo. C'è infatti unanimità, da parte delle Società Scientifiche, circa la correttezza, in tutti i soggetti asintomatici, ma con presenza di fattori di rischio per la compar-

sa di DMT2, di identificare e, se necessario, trattare gli altri fattori di rischio cardiovascolare³.

Le evidenze emergenti⁶ nella letteratura internazionale suggeriscono che semplici accertamenti, quali la glicemia, la misurazione della pressione arteriosa, la valutazione/calcolo del LDL-colesterolo, la raccolta del dato circa il fumo di sigaretta e la determinazione del BMI, siano più che sufficienti per intraprendere, se necessario, un consono intervento al fine di prevenire o diagnosticare e quindi trattare sia il DMT2 che gli eventi cardiovascolari maggiori.

3° step

L'assetto lipidico permette di calcolare il colesterolo-LDL che risulta 96 mg/dl. Il MMG rassicura Maria, la esorta a continuare l'attività fisica e lo stile di vita in corso e raccomanda un accertamento ematochimico annuale con dosaggio della FPG, glicemia post-prandiale, assetto lipidico.

Domanda

È corretta la "temporizzazione" della frequenza dello screening indicata dal MMG?

Risposta

Sicuramente l'aspetto comportamentale circa la frequenza dello screening è di rilevante importanza per l'operatività del MMG.

Per rispondere a questa necessità pratica sarebbe importante avere dati di incidenza della malattia nei soggetti normoglicemici. In letteratura ci sono, invece, pochi studi con questo obiettivo, quelli disponibili indicano una progressione annuale che varia dallo 0,6 al 1,2%. Sulla base di questi dati epidemiologici l'*American Diabetes Association*³ raccomanda lo screening selettivo a intervalli di 3 anni, mentre la *British Diabetic Association* (ora *Diabetes UK*)⁷ ogni 5 anni in tutta la popolazione di età tra 40 e 75 anni, e ogni 3 anni in presenza di fattori di rischio. Secondo gli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*⁴, in caso di normalità al test di screening, i soggetti dovrebbero essere riesaminati dopo 2-3 anni.

Quindi, forse, risulta eccessivamente "aggressiva" la tempistica del MMG nei confronti di Maria.

Commento

Il setting della Medicina Generale è unanimemente riconosciuto la "sede" più adatta per la realizzazione di programmi di screening per la diagnosi precoce del DMT2. Sebbene non ci siano evidenze dirette circa il beneficio a lungo tempo, in termini di mortalità, diminuzione o più tardiva comparsa delle complicanze specifiche della malattia, nei soggetti sottoposti a screening, c'è, nel mondo scientifico, un consenso comune nell'invitare alla realizzazione di politiche sanitarie che incentivino programmi di screening per il DMT2. Il caso clinico presentato ne è un manifesto esempio, atto a sensibilizzare il MMG alla consueta sua applicazione.

Bibliografia

- ¹ Linea Guida Gravidanza Fisiologica. Aggiornamento 2011. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf
- ² Passamonti M. *Screening del diabete mellito tipo 2 nel setting della Medicina Generale*. Aggiornamento Medico 2008;32:22-9.
- ³ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2012*. Diabetes Care 2012;35:S11-63.
- ⁴ *Screening del diabete tipo 2*. In: Associazione Medici Diabetologi (AMD), Diabete Italia, Società Italiana di Diabetologia (SID), editors. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Torino: Infomedica 2010, pp. 18-20.
- ⁵ Mannino D. *Il Diabete Gestazionale 2*. In: Documento Associazione Medici Diabetologi – AMD, Diabete Italia, Società Italiana di Diabetologia – SID, editors. *La prevenzione del diabete mellito tipo 2. Dalle evidenze alle strategie di implementazione*. Napoli: Idelson-Gnocchi 2011, p. 25.
- ⁶ Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, et al. *Preventing cardiovascular disease and diabetes. A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association*. Diabetes Care 2006;29:1697-9.
- ⁷ Paterson KR. *Population screening for diabetes mellitus*. Diabet Med 1993;10:777-81.

XXIV Congresso Regionale AMD Piemonte e Valle d'Aosta

*Identità e uni(ci)tà in diabetologia. Come siamo, come saremo.
Pollenzo (Cuneo), 16-17 dicembre 2011*

Luca Monge

Presidente Regionale AMD Piemonte
e Valle d'Aosta 2010-11

Il Congresso nasce dall'idea di fondo che ha animato i convegni regionali piemontesi degli ultimi anni: coniugare nel nostro percorso cultura scientifica e umanistica. L'idea di quest'ultimo Congresso è risultata particolarmente articolata e complessa perché ha voluto unire il bisogno d'identità culturale, professionale e di sistema dei diabetologi con l'attualità dei 150 anni dell'unità d'Italia.

In questo periodo di crisi caratterizzato da una contrazione delle risorse e da un conseguente trasformarsi del sistema sanitario sia nazionale che regionale, la diabetologia, paradigma nella gestione della malattia cronica, deve rimettersi in gioco nella riorganizzazione del sistema per non essere semplicemente ridimensionata, ma anzi per essere valorizzata appieno per quanto può offrire.

Per rimettersi in gioco bisogna avere una chiara identità e unità di intenti, punti di partenza del nostro congresso sono state alcune delle certezze su cui si fonda oggi l'essere diabetologo: l'educazione come strumento terapeutico, la centralità della persona con diabete nel modello di cura della malattia cronica e il lavorare in team. Le certezze sono state affidate alle intense relazioni di Umberto Valentini, Presidente di Diabete Italia, e di Maria Franca Mulas, consigliere nazionale AMD, ma i dubbi e le ansie del diabetologo, interpretate da Maria Chantal Ponziani, sono state analizzate sul "lettino dello psicanalista" in un'emozionante seduta condotta da Anna Ercoli.

La chiusura della sessione del venerdì pomeriggio è stata affidata alle riflessioni sull'unità d'Italia dello storico Walter Barberis, intervistato da Alberto Pattono in *Storie e memorie d'Italia*, un'affascinante lezione "sull'identità nelle diversità" degli italiani con lo sguardo analitico di un metodologo della ricerca storica.

Le immagini di un curioso "viaggio in Italia" di venti artisti stranieri, tratte dalla mostra d'arte contemporanea *Un'espressione geografica* della Fondazione Sandretto Re Rebaudengo, hanno fornito un insolito e divertente ritratto del nostro Paese che ha accompagnato tutto il percorso del Congresso.

Il grande sviluppo della diabetologia in ambito farmacologico di questi ultimi anni ha posto nuove sfide in termini di tipizzazione della persona con diabete, al fine di offrire al paziente una terapia sempre più personalizzata, tenendo in conto sicurezza ed efficacia dei "nuovi" farmaci. Per questo, il sabato mattina è stato dedicato a un aggiornamento, in chiave EBM, su "sicurezza ed efficacia dei farmaci" che ha visto, tra gli altri relatori, Antonio Ceriello, Riccardo Candido, Marco Gallo. Sono stati affrontati il rischio ipoglicemico e le strategie per ridurlo, in particolare nel paziente "fragile", le relazioni con il rischio oncologico dei farmaci antidiabetici, gli effetti pleiotropici cardiovascolari di incretine e gliptine, e sono stati presentati gli algoritmi per la personalizzazione della terapia nel DMT2 prodotti da AMD.

A livello regionale, oltre all'attuazione della gestione integrata del DMT2, la diabetologia ha prodotto, nel 2010, un documento particolarmente importante che è la Delibera della Giunta Regionale n. 61, la quale traccia percorsi diagnostici terapeutici assistenziali appropriati per le persone con diabete e aggiorna il nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni dell'assistenza specialistica. Il Congresso ha dedicato la sua conclusione a questo argomento, con un "come saremo", che ha coinvolto alcuni degli attori del sistema, moderati da Alessandro Ozzello, tra cui la persona con diabete e il medico di famiglia, ed ha fatto il punto sull'attuazione del DGR61, alla luce del ridisegno dell'organizzazione sanitaria nella nostra Regione.

CORRISPONDENZA

LUCA MONGE

amd-to.monge@alma.it

Il Congresso è stato completato dal simposio satellite dal titolo *Ripensare l'educazione?* "Educare non è riempire un vaso, ma accendere un fuoco". È stato curato da Marco Comoglio e Riccardo Fornengo, realizzato in collaborazione con la Scuola AMD, e ha dedicato una riflessione sul significato delle differenze tra informazione, formazione ed educazione facendo lavorare insieme, in un percorso estremamente interattivo, medici, infermieri, dietiste e persone con diabete.

Uno spazio particolare è stato dedicato al Laboratorio Diabetologico Regionale, coordinato da Anna Bogazzi, Marilena Lanero e Alessandra Clerico, che quest'anno ha dato rilievo a un progetto di outcome research in atto, il Bench-D e alla Giornata Mondiale del Diabete che, per la prima volta, ha visto tra i partecipanti Slow Food Italia, partner di AMD in numerose iniziative locali e nazionali.

28° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale

Gerardo Medea

Area Metabolica, SIMG Brescia

Si è svolto a Firenze, dal 24 al 26 novembre, il 28° Congresso Nazionale della SIMG dal titolo "Pronti al cambiamento: qualità, equità e sostenibilità: fondamenti delle cure del territorio".

Il tema centrale delle numerose sessioni politiche e cliniche è stato il supporto che la Medicina Generale (MG) può dare per la sostenibilità delle cure nell'ambito del SSN.

Nella cerimonia di apertura il Presidente Cricelli ha dichiarato che: "L'intera sostenibilità del sistema sanitario si baserà sulla riforma della cure primarie. La MG è in grado di offrire una misurazione della qualità. È indispensabile che si applichi il criterio della 'pesatura' del valore poiché non siamo tutti uguali, e tutto quello che produciamo deve essere valutabile".

Il congresso, quest'anno, si è caratterizzato non solo per la consueta forte partecipazione dei medici di medicina generale (MMG) provenienti da tutta Italia (oltre 1.700 presenze), ma anche per l'ampia adesione dei giovani medici, fortemente voluta da SIMG che si è molto impegnata per le "nuove leve", nella convinzione che sia questa la strada maestra per rafforzarsi e rimanere sempre vicini alle esigenze della professione.

Non a caso il presidente Cricelli ha sottolineato che: "È indispensabile rivedere il tirocinio perché siano formate nuove professionalità in quanto nei prossimi anni avremo bisogno di 1.000 medici manager".

Per quanto riguarda specificatamente l'Area Metabolica ha presenziato alla cerimonia inaugurale il dottor Carlo Bruno Giorda, presidente dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Tre le sue parole più significative egli ha affermato: "Il diabetologo ha una modalità di approccio alla cura molto simile a quella del medico di famiglia. Grazie a questa condivisione di intenti, abbiamo ridotto i costi e il numero dei ricoveri. Con la SIMG abbiamo tracciato un percorso che può rappresentare un modello anche per altre società scientifiche".

Nella principale sessione pertinente l'area si è trattato il tema diabete a 360 gradi e, in particolare, si è discusso delle ancora molte criticità e problemi da risolvere nell'assistenza alle persone con diabete. Un'alleanza MMG-Centri diabetologici da tutti dichiarata ineludibile, ma mai compiutamente realizzata anche per la lentezza con la quale procedono i progetti che permettono alle cartelle cliniche della MG e della diabetologia di dialogare e scambiare informazioni. La persistenza dell'obbligo di prescrivere con piano terapeutico, da parte degli specialisti di farmaci innovativi, precludendo di fatto ai medici di famiglia di utilizzare in modo appropriato terapie di cui certamente molti pazienti si gioverebbero per precocità d'intervento e per la progressione della malattia. L'inerzia terapeutica e/o la difficoltà di coinvolgere il paziente nel programma di follow-up che certamente peggiorano la prognosi e i risultati di cura. La mancanza di risorse per migliorare l'organizzazione delle cure in MG onde consentire di realizzare concretamente il *chronic care model*.

In particolare, la sessione dedicata ai registri/piani terapeutici ha preso spunto dal caso emblematico delle "incretine" e ha visto la partecipazione del dottor Luca De Nigro, coordinatore dei registri di monitoraggio AIFA. La posizione di SIMG, espressa all'unisono dai relatori, è stata che il coinvolgimento della MG in un sistema di monitoraggio dei farmaci innovativi porterebbe a una riduzione dei tempi di osservazione, a un più rapido reclutamento dei pazienti, a una minor incidenza di drop-out e a una

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA

medea.gerardo@simg.it

più tempestiva segnalazione degli eventi avversi. Non esistono inoltre ragioni per non aver fiducia nella capacità prescrittiva dei MMG, che sono pronti, disponibili e soprattutto dispongono di strumenti informatici grazie ai quali possono tenere sistematicamente sotto controllo qualsiasi tipo di popolazione predefinita.

Ora l'appuntamento è per il 2012, per celebrare anche i 30

anni della SIMG e i traguardi raggiunti, senza dimenticare le sfide che vedono la Società impegnata con un ruolo sempre più determinante a disegnare il futuro delle cure primarie del nostro paese.

lo slogan del trentennale sarà: "Ci prendiamo cura della salute degli italiani" poiché un paese si può salvare solo con le qualità insite nel tessuto sociale e nelle professioni.

Risk management in sanità

Alessandro Ozzello

SSVD Diabetologia e Malattie Metaboliche, OORR di Pinerolo, ASL TO 3

Il tema della gestione del rischio clinico, come molti oggetti di interesse, è affrontato in diverse sedi del web e qualunque motore di ricerca espone milioni di risultati; per chi vuole approfondire, per interessi personali, sono disponibili vari link dedicati sui siti dei ministeri della sanità di paesi e istituzioni da sempre più attenti all'argomento (Inghilterra: <http://www.nhs.uk/RiskManagement/>; Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/reaction-eng.php>; USA: <http://www.ahrq.gov/qual/patientsafetyix.htm>; WHO: <http://www.who.int/patientsafety/en/>).

Data la rilevanza, l'attualità e anche la novità dell'argomento, visto che si parla di sicurezza delle cure in modo strutturato da meno di dieci anni, per contribuire tutti, operatori sanitari e cittadini, come è auspicato, all'implementazione nel lavoro quotidiano degli strumenti proposti e alla manutenzione condivisa di elementi che vanno integrati nella cultura della qualità in sanità, in questa sede pare opportuno valorizzare la fonte istituzionale del Ministero della salute per il quale "la sicurezza dei pazienti è una componente strutturale dei LEA e rappresenta un aspetto fondamentale del governo clinico nell'ottica del miglioramento della qualità delle prestazioni".

Nella home page (<http://www.salute.gov.it/>) scrollando la directory destra e cliccando "Governo clinico, qualità e sicurezza delle cure" si apre la pagina (<http://www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp>) in cui sono presenti, in modalità ipertesto, tutti i documenti relativi alle iniziative avviate dalla Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema per la Sicurezza dei pazienti.

L'articolazione delle pagine, forse ancora poco intuitiva, suggerisce una *chiave di lettura* declinata secondo l'evoluzione dei determinanti del governo clinico, per cui dalla sezione destra



CORRISPONDENZA

ALESSANDRO OZZELLO
aozzello@asl10.piemonte.it

si può accedere ai documenti di riferimento e navigare nell'argomento:

- cos'è il governo clinico;
- sicurezza dei pazienti e gestione del rischio;
- coinvolgimento dei pazienti e carta dei servizi;
- linee guida;
- liste di attesa;
- formazione;
- programmi finanziati.

Per il funzionamento del "governo" della sicurezza delle cure da parte di tutti, sanitari e cittadini, il sito propone gli strumenti coerenti e necessari per:

- una specifica *formazione* volta a sviluppare le capacità di analisi e risposta degli operatori e delle Aziende Sanitarie;
- l'*attività di monitoraggio* degli eventi avversi occorsi nel SSN per raccogliere informazioni sugli eventi, favorire l'analisi dei fattori contribuenti e la predisposizione di raccomandazioni preventive. Per questo scopo sono contemplati *sistemi di segnalazione* – "Incident Reporting" – a livello di Regioni e Aziende sanitarie, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, il Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES), che fa capo all'Osservatorio nazionale per il Monitoraggio degli Eventi Sentinella (OsMES) presso la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha adottato sperimentalmente un sistema anonimo via Internet (www.preveniamoilrischio.it);
- *linee guida* (Sistema Nazionale Linee Guida) per uniformare il comportamento professionale in attività coerenti all'EBM, coordinate nell'organizzazione del SSN e favorire la loro implementazione (AgeNaS, <http://buonepratiche.agenas.it/>).

In questa prospettiva sul sito sono disponibili:

- *raccomandazioni* (<http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=250&menu= Sicurezza>) al momento 13, condivise con Regioni e Province autonome, esperti internazionali e nazionali, Società scientifiche e rappresentanti delle associazioni dei cittadini, con l'obiettivo di mettere in guardia gli operatori su procedure potenzialmente pericolose, fornire strumenti efficaci per realizzare azioni che siano in grado di ridurre i rischi e promuovere l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori per favorire il cambiamento di sistema;
- *guide "Uniti per la Sicurezza"* (<http://www.salute.gov.it/speciali/piSpecialiNuova.jsp?id=83&area=ministero>), attualmente 9, realizzate in forma di fogli informativi, scaricabili, per segnalare accorgimenti per la sicurezza dei pazienti ai vari soggetti coinvolti nel sistema salute;
- un *glossario* (<http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita>).



jsp?id=314&menu=Sicurezza), consultabile e aggiornabile, per costruire un linguaggio comune sul territorio nazionale, a supporto delle iniziative in tema di rischio clinico, delle attività di formazione promesse dal Ministero della Salute e dell'implementazione del Protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella;

- il *manuale (RCA)* per la metodologia *Root Cause Analysis*, quello sull'audit clinico e vari manuali dedicati ai professionisti, medici, farmacisti, infermieri, e alle discipline che si integrano nell'offerta di salute nella quale può verificarsi l'evento avverso;



- il *progetto "LASA"* relativo a errori in corso di terapia farmacologica, dovuti allo scambio tra farmaci per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome (*Look-Alike/Sound-Alike*). Infine, se dalla home page (<http://www.salute.gov.it/>), scorrendo la directory sinistra, si clicca "avvertenze sicurezza" (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-sicurezza-dei-farmaci>) si accede al sito dell'AIFA che gestisce la farmacovigilanza.

In questo ambiente la segnalazione di reazioni avverse, non riferite solo al farmaco di per sé, occorse a livello di assistenza distrettuale, può generare nuovi elementi di valutazione per ridurre gli incidenti sanitari e i ricoveri correlati alla complessità della cura domiciliare, e valorizzare il lavoro integrato – medicina generale e specialistica – necessario nei percorsi assistenziali per migliorare la qualità delle prestazioni e gli esiti di salute nell'assistenza delle persone con malattie croniche.

Come conservare l'insulina

Oggi sono disponibili diverse formulazioni di insulina e diversi sistemi di somministrazione: dai flaconi alle nuove penne pre-riempite

Consigli pratici

- 1) L'efficacia dell'insulina dipende, oltre che dalla giusta tecnica di somministrazione, dalla sua corretta modalità di conservazione, necessaria per evitare che essa si alteri. Sulla confezione sono riportate la temperatura di conservazione e la data di scadenza, oltre la quale l'insulina perde gradualmente la sua efficacia. Non utilizzare mai l'insulina scaduta!
- 2) L'insulina di scorta, che non è al momento utilizzata, deve essere conservata in frigorifero all'interno della propria scatola, anche accanto al cibo e, comunque, a una temperatura compresa tra 2 e 8°C. Non bisogna porla in freezer, né congelarla.
- 3) Quando si inizia un nuovo flacone o una penna di insulina, è importante ricordarsi di toglier l'insulina dal frigorifero almeno mezz'ora prima del suo utilizzo: la somministrazione di insulina fredda può avere un assorbimento irregolare e rendere la puntura particolarmente dolorosa.
- 4) L'insulina che si sta utilizzando va conservata a temperatura ambiente (non superiore ai 25°C) fino a esaurimento o, in ogni caso, per un periodo massimo di 4 settimane. Non va esposta a eccessivo calore (vicino al termosifone, in cucina, accanto a elettrodomestici, nel vano portaoggetti della macchina, ecc.) o al sole.
- 5) Prima dell'utilizzo, è opportuno controllare sempre se sono presenti cristalli o piccole particelle all'interno della penna o del flacone. In tale evenienza, è possibile restituire la confezione di insulina in farmacia per un eventuale cambio.
- 6) Durante un viaggio, le penne e i flaconi di insulina già in uso possono essere riposti in una normale borsa o zaino, tranne se in presenza di temperature eccessivamente elevate. In tali casi l'insulina, anche se già in uso, deve essere mantenuta in frigorifero o in opportune borse frigo con piastre refrigeranti.
- 7) Nell'eventualità di dover trasportare una scorta di insulina durante un viaggio, si raccomanda di mantenerla in borse frigo o termos. Se si viaggia in aereo, è bene mettere l'insulina (sia quella in uso sia quella di scorta) nel bagaglio a mano e non nel bagaglio che andrà nella stiva dell'aereo, dove si raggiungono temperature al di sotto dello zero e vi è il rischio che il bagaglio possa essere smarrito. Raggiunta la destinazione, ricordarsi di togliere l'insulina dalla borsa e di riporla nel frigorifero.

copia per il tuo paziente

Giacoma Di Vieste

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina

Liraglutide: update dai trial LEAD e nuovi dati clinici

Gianluca Aimaretti

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, AOU "Maggiore della Carità", Novara

Introduzione ¹⁻⁷

Il termine "incretine" si riferisce a ormoni peptidici, prodotti dal tratto gastroenterico che, attraverso diversi meccanismi, regolano l'omeostasi glucidica in risposta a un pasto. Il *Gastro-Intestinal-Peptide* (GIP) è prodotto nella parte prossimale del piccolo intestino (cellule K), e il *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1) in quella distale (cellule L). Entrambi presentano propri recettori e vengono rapidamente degradati dall'enzima *Dipeptidil-Peptidasi IV* (DPP-IV). Numerose evidenze sperimentali mostrano che le incretine possono stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina solo se glucosio indotta (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibiscono la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida, con un'emivita di pochissimi minuti. Inoltre parrebbero ridurre l'introito alimentare e soprattutto mostrerebbero un effetto trofico sulla massa della beta cellula. Allo scopo di utilizzare nel paziente con diabete di tipo 2 (DMT2) questi vantaggi terapeutici, sono stati sviluppati due approcci terapeutici: agonisti o analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide) somministrabili per via sottocutanea con una emivita prolungata, e inibitori del DPP-IV o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin) che, inibendo l'enzima DPP-IV, responsabile della rapida degradazione delle incretine, ne aumentano l'emivita e vengono somministrati per via orale (Tab. I).

L'exenatide è un peptide di 39 aminoacidi, derivato di exendin-4. I trial clinici registrativi ne hanno dimostrato l'efficacia ipoglicemizzante sia in mono sia in aggiunta (add-on) a metformina, sulfoniluree, glitazoni o combinata, con efficacia simile, nel ridurre l'HbA_{1c}, rispetto all'analogo rapido dell'insulina glargine o a analoghi rapidi premiscelati. Di particolare rilievo è la sua efficacia nel ridurre il peso corporeo con alcuni effetti collaterali

Tabella I. Certezze e dubbi della terapia con incretine.

	Incretino mimetici	Inibitori DPP-IV	
	Exenatide, liraglutide	Sitagliptin Saxagliptin	Vildagliptin
Efficacia metabolica	Sì		
Rischio ipoglicemico	Ridotto		
Persistenza di efficacia nel tempo (<i>durability</i>)	Dati non ancora sufficienti		
Utilizzo nelle prime fasi di malattia	Sì		
Calo ponderale	Sì	Effetto neutro sul peso	

CORRISPONDENZA

GIANLUCA AIMARETTI
gianluca.aimaretti@med.unipmn.it

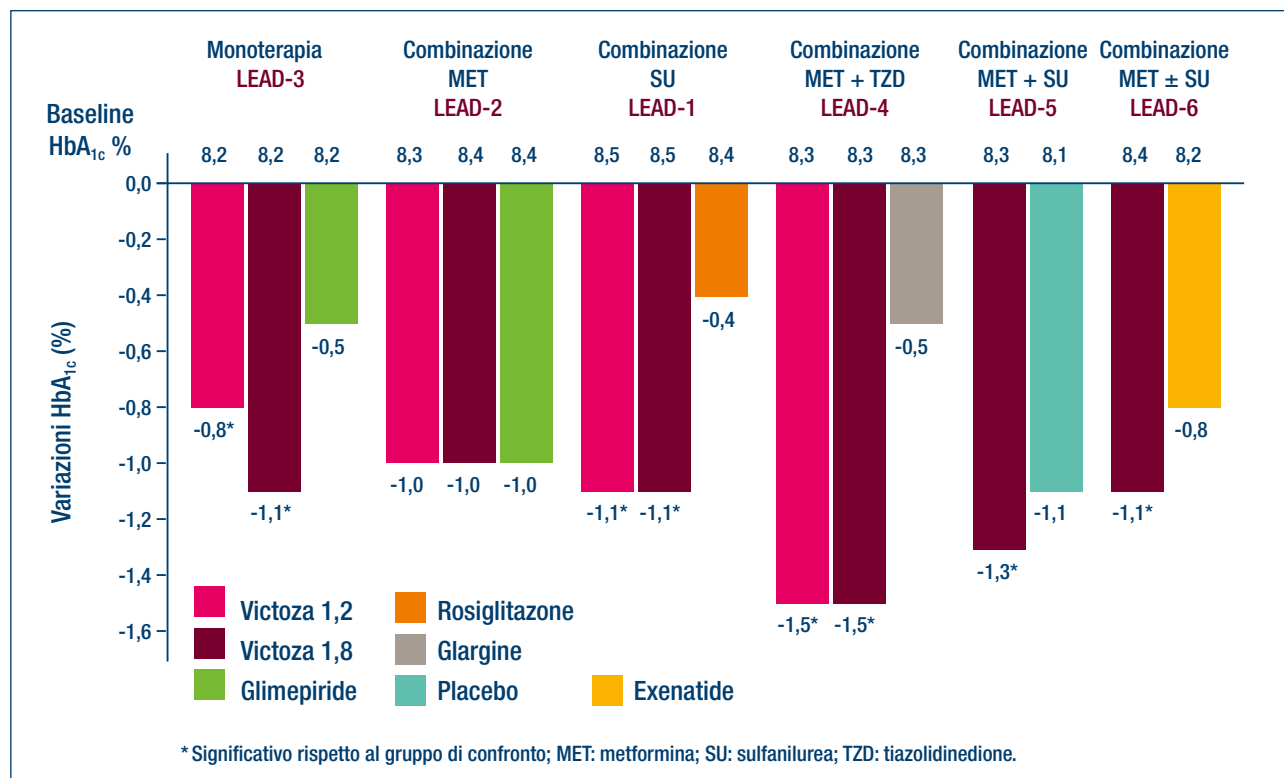


Figura 1.

Variatione dei livelli di HbA_{1c} fra inizio (baseline) e fine studio per l'intera popolazione dei soggetti inclusi negli studi LEAD 1-6.

gastrointestinali (nausea e vomito). La liraglutide è un analogo del GLP-1 cui è legata una molecola di acido grasso che ne permette il legame con l'albumina a livello del sito di iniezione e quindi un lento rilascio (emivita di 11-15 ore), anch'essa efficace nel ridurre la glicemia e l'emoglobina glicata in mono e in aggiunta (*add-on*) ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Come per l'exenatide, la liraglutide ha mostrato un importante effetto di riduzione del peso corporeo, con minori effetti collaterali gastrointestinali e solo un modesto aumento di rischio di ipoglicemia iatrogena verosimilmente legato al farmaco ipoglicemizzante cui sono associati.

Le gliptine vildagliptin, sitagliptin e saxagliptin rappresentano l'altra via per aumentare le concentrazioni di GLP-1, ossia l'inibizione dell'azione dell'enzima DPP-IV. I farmaci, somministrati a pazienti DMT2, si associano a un significativo miglioramento del controllo glicemico in monoterapia e in aggiunta a metformina, sulfaniluree e glitazoni; negli studi di confronto le gliptine sembrano avere efficacia comparabile a secretagoghi e glitazoni, almeno a breve termine. Per i dati a lungo termine è necessario aspettare ancora, anche se alcuni hanno dimostrato, a 2 anni, un effetto in termini di durata (*durability*) del controllo metabolico (2 anni). Rispetto agli analoghi del GLP-1 le gliptine hanno l'indubbio vantaggio della somministrazione orale, ma mancano dell'effetto sulla riduzione del peso corporeo, pur non determinandone un incremento. Anche per le gliptine esiste il vantaggio del minor rischio di ipoglicemia iatrogena rispetto a sulfaniluree e insulina.

Efficacia di liraglutide sul controllo metabolico: evidenze dal programma LEAD ⁸⁻¹³

La liraglutide, farmaco della famiglia delle incretine, è stata studiata in una serie di studi registrativi denominati studi LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) nei quali si sono evidenziati una serie di dati di efficacia che ne hanno evidenziato la crescente importanza nelle terapie del paziente DMT2.

Liraglutide riduce i livelli di HbA_{1c} (Fig. 1)

Liraglutide determina riduzioni sostanziali e durature dei livelli di HbA_{1c} durante tutto il percorso di cura dei pazienti con DMT2. Si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di HbA_{1c} in misura maggiore delle terapie di confronto in tutti gli studi LEAD, con l'unica eccezione del LEAD-2. La riduzione maggiore dei livelli di HbA_{1c}, pari a -1,6%, è stata osservata nel sottogruppo di soggetti dello studio LEAD-3 precedentemente in trattamento solo con dieta/attività fisica (modificazioni dello stile di vita) ai quali veniva somministrata liraglutide in monoterapia, evidenziandone pertanto la capacità fisiopatologica di stimolare la secrezione beta-insulare e di ritardare in pazienti "naive" da altre terapie la progressione della malattia.

Inoltre, alla fine del periodo di estensione di un anno dello studio LEAD-3, fra i pazienti che erano stati trattati per due anni, i livelli di HbA_{1c} erano ridotti in maniera significativamente maggiore con liraglutide 1,2 mg e 1,8 mg che con glimepiride (-0,9% e

-1,1% rispetto a -0,6%; $p = 0,0016$ e $p = 0,0376$, rispettivamente). Nello studio di confronto testa a testa fra liraglutide 1,8 mg una volta al giorno con exenatide 10 μg due volte al giorno (LEAD-6), la riduzione media dei livelli di HbA_{1c} era significativamente superiore con liraglutide (-1,12%) che con exenatide (-0,79%) ($p < 0,0001$). Nella fase successiva di estensione dello studio LEAD-6 della durata di 14 settimane, i pazienti che venivano trasferiti dal trattamento con exenatide a quello con liraglutide presentavano un'ulteriore riduzione dei livelli di HbA_{1c} di -0,32% dalla settimana 26 alla settimana 40.

Liraglutide permette a molti più pazienti di raggiungere i target di HbA_{1c}

In tutti gli studi LEAD eccetto il LEAD-2, la percentuale di soggetti che raggiungeva il target richiesto di $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ era significativamente più alta con liraglutide che con i trattamenti di confronto. Risultati analoghi erano presenti per il target stringente di $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$. Nel periodo di estensione di un anno dello studio LEAD-3, fra i pazienti che avevano completato due anni di trattamento, la percentuale con $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ era più elevata con liraglutide 1,2 mg (53%) e liraglutide 1,8 mg (58%) che con glimepiride (37%; $p = 0,0054$ e $p = 0,0269$, rispettivamente).

Liraglutide riduce sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale

Liraglutide produce riduzioni sostanziali della *glicemia a digiuno* (*Fasting Plasma Glucose*, FPG). La riduzione del FPG rispetto al baseline prodotta da liraglutide negli studi LEAD 1-6 raggiungeva un massimo di -43 mg/dl (-2,4 mmol/l). Nello studio LEAD-3 le riduzioni medie del FPG erano significativamente maggiori per entrambi i gruppi di liraglutide in monoterapia rispetto alla glimepiride [-15 mg/dl (-0,84 mmol/l) per liraglutide 1,2 mg; -26 mg/dl (-1,42 mmol/l) per liraglutide 1,8 mg; -4,7 mg/dl (-0,29 mmol/l) per glimepiride; $p = 0,027$ e $p = 0,0001$ vs. glimepiride, rispettivamente]. Quando liraglutide veniva associata alla metformina e alla sulfanilurea, si assisteva a una rapida riduzione del FPG entro le prime due settimane di terapia, a dimostrazione della rapidità di inizio degli effetti del trattamento con liraglutide (LEAD-5), mentre nello studio LEAD-6, la riduzione nei valori medi di FPG era significativamente maggiore con liraglutide [-29,0 mg/dl (-1,61 mmol/l)] che con exenatide [-10,8 mg/dl (-0,60 mmol/l)] ($p < 0,0001$). Nella fase di estensione di 14 settimane di questo studio, il trasferimento da exenatide a liraglutide era associato a un'ulteriore riduzione dei livelli di FPG pari a 16 mg/dl (0,9 mmol/l).

I livelli di glicemia post-prandiale (*Post-Prandial Glucose*, PPG) sono ridotti dal trattamento con liraglutide nei pazienti con DMT2. Riduzioni consistenti nel picco PPG sono state documentate trasversalmente negli studi LEAD-1-5, e nello studio LEAD-6 si osservava una maggiore riduzione di PPG dopo il pranzo con liraglutide rispetto a exenatide (49,8 mg/dl vs. 42,7 mg/dl; differenza non significativa), mentre la riduzione di PPG era maggiore con exenatide rispetto a liraglutide dopo colazione e dopo cena, in relazione alle due somministrazioni di exenatide prima di questi pasti.

Liraglutide preserva la funzionalità beta-cellulare

Liraglutide è in grado di migliorare la funzione beta cellulare, misurata indirettamente con l'indice HOMA-B e il rapporto proinsulina/insulina, consentendo di ipotizzare un ruolo di questo farmaco nel contrastare la progressione del danno beta cellulare (riduzione sia della massa delle beta cellule che della loro funzione). In particolare, in tutti gli studi LEAD sono stati documentati miglioramenti nei marker di funzione beta cellulare. Nello studio LEAD-1, quando liraglutide veniva somministrata con una sulfanilurea, la funzione beta cellulare migliorava significativamente rispetto a glitazone o placebo: l'HOMA-B era infatti aumentato sia con 1,2 mg che con 1,8 mg di liraglutide rispetto al glitazone. Nello stesso studio, le riduzioni del rapporto pro-insulina/insulina evidenziate erano significativamente maggiori con entrambe le dosi di liraglutide rispetto ai bracci di confronto. Nello studio LEAD-6 liraglutide ha migliorato in modo significativo la funzione beta cellulare (misurata come HOMA-B) del 32%, rispetto a un miglioramento del 3% con exenatide ($p < 0,0001$). I valori di HOMA-B sono aumentati significativamente fra i pazienti trasferiti da terapia con exenatide a liraglutide nella fase di estensione di 14 settimane dello studio LEAD-6: è stato infatti rilevato un miglioramento del 14,5% ($p < 0,001$) fra la settimana 26 e la settimana 40. Tali dati indiretti, in vivo, in studi di fase III nell'uomo, concordano con quanto dimostrato negli studi preclinici in vitro e nell'animale e in studi di fase I e II nell'uomo sulla capacità anti-apoptotica di questa classe di farmaci sulla sopravvivenza della beta cellulare.

Altri effetti di liraglutide

Da ultimo, ma non meno importante come obiettivo terapeutico fisiopatologico nel paziente con DMT2, liraglutide induce un decremento ponderale significativo rispetto al placebo e rispetto a tutti i trattamenti "classici" ipoglicemizzanti. In tutti gli studi LEAD si è evidenziata un calo ponderale variabile da 2,5 a 3 kg sia in mono-somministrazione, sia in associazione a metformina, al contrario del trattamento con sulfanilurea, glitazone o insulina che ovviamente inducevano un incremento di peso. Tale effetto dimagrante è condiviso con l'exenatide, mentre le gliptine possiedono un effetto neutro sul peso.

Liraglutide sembra poi possedere effetti cardiovascolari importanti. Gli studi LEAD hanno dimostrato una capacità ipotensiva sistolica significativa non correlata al concomitante calo ponderale.

Sicurezza e tollerabilità di liraglutide: evidenze dal programma LEAD⁸⁻¹³

Relativamente ai problemi di sicurezza e tollerabilità, liraglutide è stata analizzata e studiata con attenzione nel corso degli studi LEAD. Di seguito sono riportate le evidenze più importanti.

Ipoglicemia

In tutti gli studi di fase III del programma LEAD, liraglutide è stata in generale ben tollerata e, complessivamente, ha presentato un

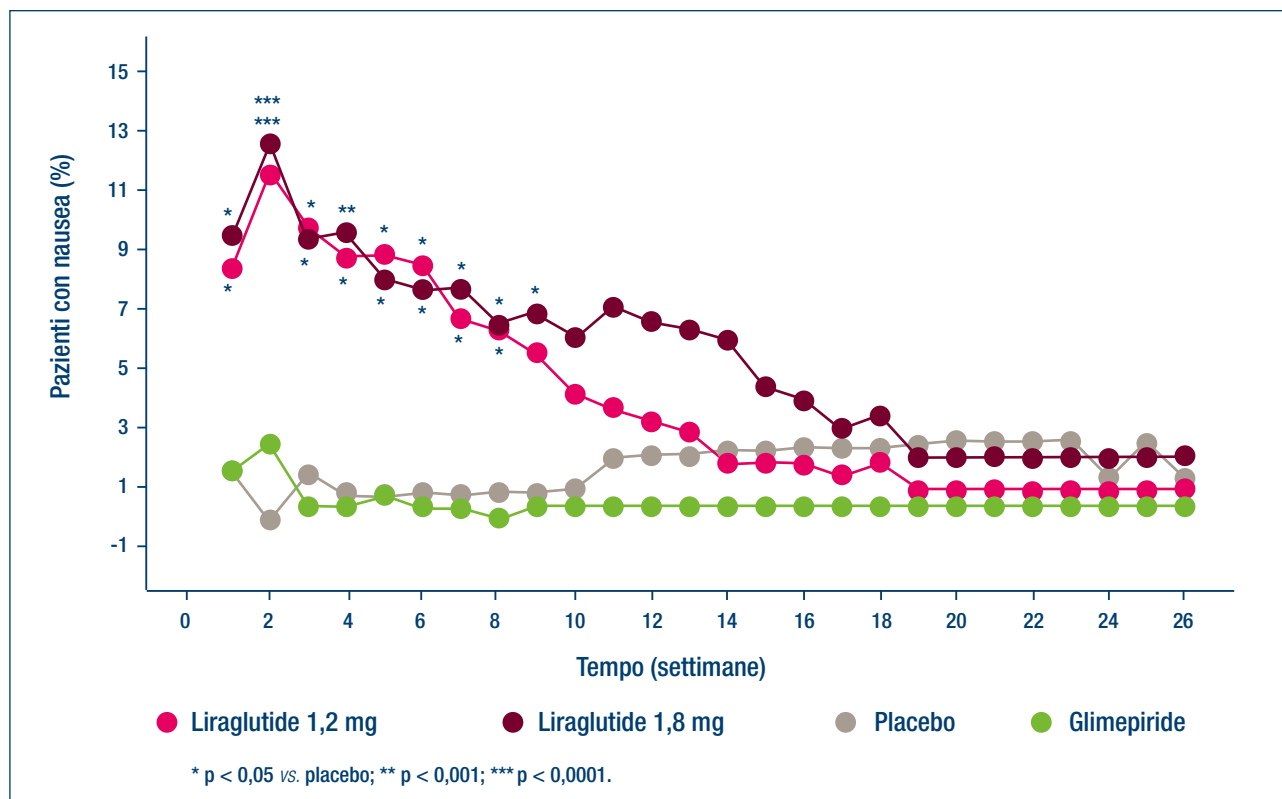


Figura 2.

Percentuale dei pazienti con nausea durante le 26 settimane dello studio LEAD-2.

basso rischio di ipoglicemie nei pazienti. L'evenienza di ipoglicemie riferito dai pazienti trattati con liraglutide in associazione con metformina o glitazonici è risultato molto basso, indicando che non c'è un eccesso di rischio quando il farmaco viene utilizzato in queste combinazioni. Come atteso, è stato evidenziato un piccolo aumento di rischio di eventi ipoglicemici quando liraglutide è stata somministrata in associazione con sulfaniluree (un evento per paziente ogni due anni). Rispetto all'incidenza di ipoglicemie riportata con la terapia insulinica, questo tasso è ancora relativamente basso. Nello studio LEAD-2 il tasso di ipoglicemie minori con liraglutide era allo stesso livello del placebo. Nello studio LEAD-1, solo un paziente trattato con liraglutide 1,8 mg in associazione con glimepiride ha presentato un episodio di ipoglicemia maggiore. Nello studio LEAD-5, sei episodi di ipoglicemia maggiore sono stati registrati in 5 soggetti, tutti appartenenti al gruppo liraglutide. Questi eventi si sono verificati in soggetti in trattamento con una sulfanilurea, la glimepiride, farmaco spesso associato al rischio di ipoglicemie. Solo un episodio ha richiesto assistenza medica; non si sono verificati coma o convulsioni; non è stato registrato alcun episodio notturno. Nello studio LEAD-6 il tasso di ipoglicemie minori è risultato significativamente più basso con liraglutide rispetto a exenatide (25,5% e 33,6%, rispettivamente $p = 0,0131$).

Tollerabilità (Fig. 2)

Liraglutide è generalmente ben tollerata e l'effetto collaterale più comune è rappresentato da una nausea di lieve entità e di natura tran-

sitoria, evento avverso osservato anche con altri analoghi del GLP-1. Non è stata documentata una chiara relazione dose-risposta fra nausea e vomito con le dosi di 1,2 mg e 1,8 mg di liraglutide (LEAD-2) e nello studio LEAD-6, i livelli iniziali di nausea erano analoghi nel gruppo liraglutide e nel gruppo exenatide. Tuttavia, nel gruppo liraglutide la percentuale di pazienti con nausea scendeva al di sotto del 10% dopo 5 settimane di trattamento, mentre nel gruppo exenatide rimaneva agli stessi livelli per oltre 20 settimane.

Anticorpi

Liraglutide presenta un'elevata omologia con la struttura aminoacidica del GLP-1 umano nativo ed è associata a una frequenza molto bassa di formazione di anticorpi. Solo l'8,6% dei pazienti arruolati negli studi LEAD hanno sviluppato anticorpi contro liraglutide che però non hanno interferito con l'efficacia clinica del farmaco su HbA_{1c} , glicemia a digiuno o peso corporeo. Per confronto, nel caso di exenatide l'incidenza di anticorpi è risultata del 43% a 30 settimane nello studio AMIGO (AC2993: *Diabetes Management for improving Glucose Outcomes*), studio di fase III del programma di sviluppo del farmaco. La più frequente produzione di anticorpi è verosimilmente legata alla più bassa omologia con il GLP-1 (53% vs. 97% di liraglutide).

Cellule C e calcitonina (Fig. 3)

Negli studi di rischio carcinogenetico a 2 anni, condotti su ratti e topi, sono stati osservati tumori delle cellule C tiroidee. Questi tu-

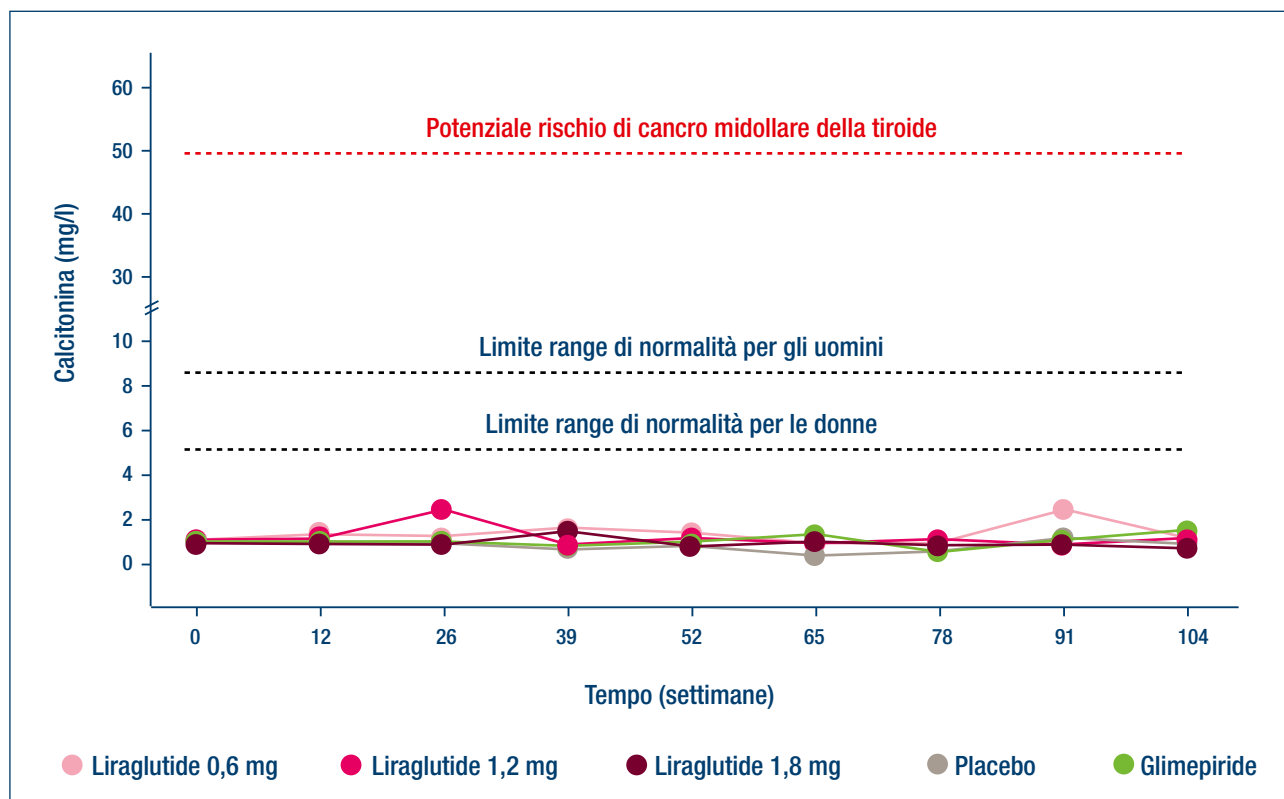


Figura 3.

Livelli di calcitonina durante gli studi LEAD.

mori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. I risultati riscontrati nei roditori sono verosimilmente causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. Nonostante la rilevanza per gli esseri umani sia risultata verosimilmente bassa, non può essere completamente esclusa. Pertanto, per meglio caratterizzare l'effetto di liraglutide sulle cellule C, in tutti gli studi del programma LEAD sono stati regolarmente dosati i livelli di calcitonina, marker utilizzato per lo screening del cancro midollare della tiroide, sia nei soggetti in trattamento con liraglutide (4.456) che nei gruppi controllo (2.739). Si è verificato un aumento dei livelli di calcitonina sempre all'interno dei range di normalità in una percentuale leggermente più alta nei soggetti in trattamento con liraglutide rispetto ai soggetti di controllo, ma nessun paziente in trattamento con liraglutide ha sviluppato un carcinoma a cellule C. In un recente lavoro di Hegedus et al.¹⁴, osservando oltre 5.000 pazienti in terapia con liraglutide o farmaci di confronto, si evidenzia come non si sia verificato alcun aumento dei livelli di calcitonina, dose- o tempo-dipendente, associato a esposizione a liraglutide fino a due anni e che non si rilevano differenze significative fra l'analogo del GLP-1 e i farmaci di confronto.

Pancreatiti

L'incidenza stimata di pancreatiti nella popolazione generale è di 0,05-1,5/1.000 casi all'anno. Nelle persone con DMT2, le pan-

creatiti si presentano con una frequenza tre volte superiore (circa 4,2/1.000) rispetto alla popolazione generale e tale rischio di pancreatite acuta sembra essere fortemente correlato a fattori quali obesità e ipertrigliceridemia. Nelle fasi 2 e 3 di sperimentazione di liraglutide si sono verificati sette casi di pancreatite segnalati tra i 4.257 pazienti trattati con il farmaco (e un caso nei 2.381 pazienti arruolati nei gruppi di confronto), pertanto con una frequenza sovrapponibile a ciò che succede nella popolazione diabetica in genere. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta (dolore addominale intenso e persistente) e in caso di dubbio di pancreatite, la somministrazione di liraglutide e di altri farmaci potenzialmente sospetti deve essere interrotta.

Ridotta funzionalità epatica e renale

I pazienti con DMT2 presentano frequentemente alterazioni della funzionalità epatica e renale.

Liraglutide non è metabolizzata dal fegato, ma si lega in modo reversibile all'albumina circolante e nel sito dell'iniezione, e le concentrazioni di albumina sono notoriamente ridotte in presenza di ridotta funzionalità epatica. L'esperienza terapeutica attuale in pazienti con insufficienza epatica di qualsiasi grado è ad oggi troppo limitata per raccomandare l'uso in pazienti con alterazioni epatiche lievi, moderate o gravi.

I pazienti con DMT2 hanno una maggiore probabilità di avere o

di sviluppare insufficienza renale, che può influenzare la farmacocinetica di alcuni farmaci per il diabete. Studi specifici su tali aspetti e i risultati degli studi LEAD hanno evidenziato che il livello di compromissione della funzionalità renale non è associato a un aumentato rischio di eventi avversi. Pertanto, le alterazioni della funzionalità renale non aumentano l'esposizione a liraglutide. Non è quindi necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti con DM2 e lieve riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 60-90 ml/min).

Bibliografia

- 1 Unger J. *Incretins: clinical perspectives, relevance, and applications for the primary care physician in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus*. Mayo Clin Proc 2010;85(Suppl):S38-49.
- 2 Davidson JA. *Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like Peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*. Mayo Clin Proc 2010;85(Suppl):S27-37.
- 3 Peterson GE, Pollom RD. *Liraglutide in clinical practice: dosing, safety and efficacy*. Int J Clin Pract Suppl 2010;(167):35-43.
- 4 Garber AJ. *Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting*. Am J Manag Care 2010;16(Suppl):S187-94.
- 5 Russell-Jones D. *The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type-2 diabetes*. Int J Clin Pract 2010;64:1402-14.
- 6 Aimaretti G. *Liraglutide: a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue*. J Endocrinol Invest 2009;32:701-3.
- 7 Monami M, Crevasco F, Lamanna C, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Exp Diabetes Res 2011;2011:215764.
- 8 Marre M, Shaw J, Brändle M, et al.; LEAD-1 SU study group. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)*. Diabet Med 2009;26:268-78.
- 9 Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al.; LEAD-2 Study Group. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study*. Diabetes Care 2009;32:84-90.
- 10 Garber A, Henry R, Ratner R, et al.; LEAD-3 (Mono) Study Group. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial*. Lancet. 2009;373:473-81.
- 11 Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al.; LEAD-4 Study Investigators. *Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)*. Diabetes Care 2009;32:1224-30.
- 12 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial*. Diabetologia 2009;52:2046-55.
- 13 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD-6 Study Group. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. Lancet 2009;374:39-47.
- 14 Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. *GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:853-60.

Acarbose nell'algoritmo terapeutico AMD

Antonio Ceriello

Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain

Negli ultimi anni vi è una crescente attenzione alla problematica della cosiddetta "Terapia Personalizzata", anche in ambito diabetologico.

Nonostante abbiamo tutti conoscenza di cosa significa questo nella pratica clinica comune, è anche vero che cercare di definire degli atteggiamenti e delle procedure, per la definizione stessa della materia, risulta già a prima vista arduo.

Tutti i professionisti dell'area medica hanno proprio sia il concetto sia l'attuazione della terapia personalizzata. In pratica, è la decisione clinica che viene presa nei confronti di ciascun paziente ogni volta che si interagisce con lui, e che è il risultato delle conoscenze mediche e del buon senso applicato alla realtà propria di ciascun paziente.

Vi sono stati già vari tentativi di dare una risposta più organica al problema, inclusa una consensus prodotta dall'*American Endocrine Society* con l'*American Diabetes Association*¹ e dalla *Global Partnership for Effective Diabetes Management*². Questi tentativi, però, rimangono con molti interrogativi aperti, non affrontano realmente il problema a livello individuale, cercando più che altro di "settorializzare" i pazienti e, soprattutto, non necessariamente si adattano alla nostra realtà.

Un passo importante è stato l'update delle linee guida dell'*International Diabetes Federation* sul trattamento dell'iperglicemia postprandiale e la stesura, da parte della stessa società, di un algoritmo terapeutico che consenta un indirizzo più pratico e veloce nella scelta della terapia farmacologica del diabete di tipo 2 (DMT2).

Questi documenti, anche se molto utili, prescindono però da una più precisa fenotipizzazione del paziente.

Per cercare di dare un ausilio in questo ambito, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha formulato un proprio algoritmo terapeutico, ora disponibile anche in versione web^{3,4}. I parametri utilizzati per stratificare il rischio di complicanze e stabilire la strategia terapeutica sono l'età e la presenza o meno di complicanze vascolari. Per quanto riguarda l'età si considerano tre fasce: giovani adulti (< 45 anni); adulti (45-70 anni) e anziani (≥ 70 anni). Sulla base della negatività o positività anamnestica per complicanze vascolari, si identificano differenti target di HbA_{1c}, dal 6,5% nel giovane adulto all'8% nell'anziano con complicanze. Altre variabili considerate sono: funzione renale, obesità, rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie, variazioni glicemiche spiccate, precedenti episodi glicemici severi.

Il compenso glicemico, valutato mediante automonitoraggio, permette di identificare le seguenti condizioni:

- iperglicemia prevalentemente a digiuno/preprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno/preprandiale, ad esempio 3 su 5 > 130 mg/dl);
- iperglicemia prevalentemente postprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate 2 ore dopo i pasti, ad esempio 3 su 5 > 180 mg/dl).

Stabilite le caratteristiche principali del paziente, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con DMT2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA_{1c} ≥ 9%, in assenza o in presenza di sintomatologia;
2. paziente con DMT2, normopeso o sovrappeso (BMI < 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 6,5-9%);
3. paziente con DMT2, obesità (BMI > 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 6,5-9%);
4. paziente con DMT2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie;

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

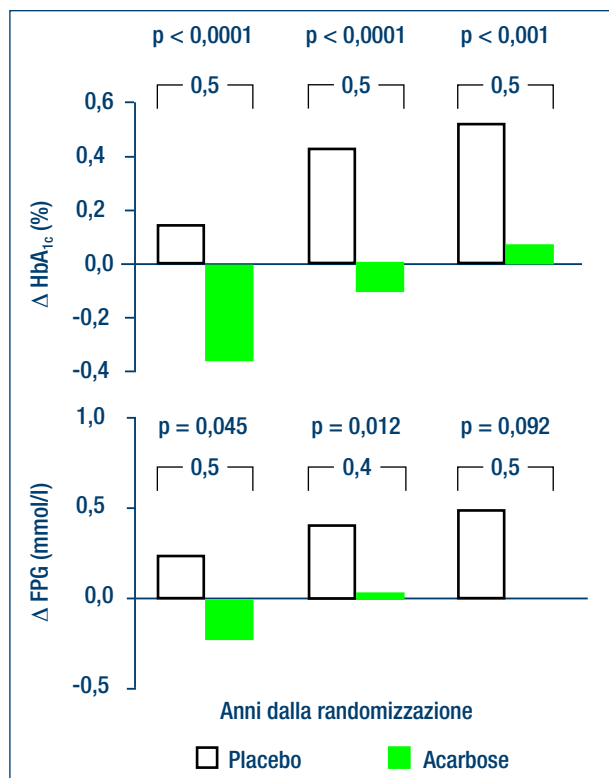


Figura 1.

Lo studio UKPDS 44 mostra come in tre anni l'aggiunta di acarbose migliora i livelli di HbA_{1c}, indipendentemente dalla terapia già in atto.

5. paziente con DMT2, insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 6,5-9%).

Vi sono quindi a disposizione diversi strumenti che possono indirizzare, sulla base della letteratura disponibile e della fenotipizzazione del paziente, verso una più razionale scelta dei farmaci da impiegare.

Tra le opzioni disponibili ha un chiaro risalto il possibile uso dell'acarbose nelle situazioni di prevalente iperglicemia post-prandiale. L'acarbose si è imposto negli anni come il capostipite dei farmaci che specificamente hanno come target l'iperglicemia post-prandiale. Di rilievo è il braccio dell'UKPDS in cui si dimostra come l'aggiunta di acarbose, per la sua specifica azione sulla glicemia postprandiale, sia in grado di indurre un ulteriore miglioramento della HbA_{1c} quando aggiunto a qualsiasi terapia già in atto (Fig. 1)⁵. Questo dato è ulteriormente confermato da uno studio, nato per motivi di farmaco vigilanza, che ha compreso oltre 25.000 pazienti⁶. Efficacia che si associa a un estremo profilo di sicurezza⁷, confermato da anni di impiego del farmaco in tutto il mondo.

Bibliografia

- 1 Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. *Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-74.
- 2 Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, et al. *Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management*. Int J Clin Pract 2010;64:295-304.
- 3 Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, et al. *Documento di consenso Gruppo di Lavoro Terapia Personalizzata AMD*. Il Giornale di AMD 2011;14:35-45. <http://www.aemmedi.it/algoritmi/>
- 4 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012 Jan 4 [Epub ahead of print].
- 5 Holman RR, Cull CA, Turner RC. *A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)*. Diabetes Care 1999;22:960-4.
- 6 Spengler M, Schmitz H, Landen H. *Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus: a postmarketing surveillance study*. Clin Drug Investig 2005;25:651-9.
- 7 Segal P, Eliahou HE, Petzinna D, et al. *Long-term efficacy and tolerability of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus*. Clin Drug Investig 2005;25:589-95.

Studio SOLVE™ (Study of Once Daily Levemir®) coorte italiana: efficacia, sicurezza ed effetto sul peso della terapia con detemir in pazienti con diabete tipo 2 insulino-naïve

Salvatore Caputo

Dirigente responsabile di Struttura Semplice, Medicina Interna e Angiologia (UOC); Dirigente medico, Diabetologia (UOC), Policlinico Gemelli

Introduzione

La terapia insulinica viene iniziata solo dopo anni di cattivo compenso glicemico nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2), nonostante la pubblicazione di numerosi trial clinici che dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di un'insulina basale alla terapia ipoglicemizzante orale (IO). Inoltre a partire dalla Consensus Statement ADA/EASD (*American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes*) l'insulinizzazione basale viene sempre più raccomandata a livello internazionale come terapia di seconda linea dopo la metformina. L'uso di analoghi basali dell'insulina in combinazione con la terapia orale è stato associato a un minor rischio di ipoglicemia in confronto all'insulina NPH umana o ad altri regimi con analoghi dell'insulina. L'insulina detemir ha un impatto migliore sull'andamento del peso corporeo in confronto alle altre insuline compresa l'insulina glargine. Tuttavia la percezione dei rischi legati alle ipoglicemie e al guadagno di peso sono citati spesso sia dai pazienti che dai medici come buoni motivi per rimandare l'inizio della terapia insulinica. Il ritardo nell'intensificazione della terapia espone il paziente a un lungo stress iperglicemico che accentua la comparsa di complicanze micro- e macrovascolari, riducendo alla fine l'attesa di vita.

L'obiettivo dello studio SOLVE™ (*Study of Once-daily Levemir®*) è stato quello di raccogliere dati sull'inizio della terapia insulinica con l'insulina basale detemir in una popolazione con DM2 in cattivo controllo con terapia IO e di confermare la sicurezza e l'efficacia di questo trattamento nelle condizioni della comune pratica clinica. Lo studio ha coinvolto sia medici di medicina generale che specialisti in 2817 strutture in 10 nazioni (Canada, Cina, Germania, Gran Bretagna, Israele, Italia, Polonia, Portogallo, Spagna e Turchia). Vengono qui presentati i dati relativi alla coorte italiana.

Metodi

Lo studio SOLVE™ è uno studio osservazionale di 24 settimane sull'inizio della terapia insulinica con detemir in una popolazione di pazienti con DM2 in aggiunta alla terapia IO. In Italia lo studio è stato condotto in ambiente specialistico. I medici sono stati invitati ad arruolare i pazienti su base consecutiva fin quando i criteri di arruolamento non fossero stati soddisfatti. Ogni centro poteva arruolare al massimo 20 pazienti.

Pazienti

I criteri di inclusione nello studio prevedevano che i pazienti con DM2 dovessero avere iniziato la terapia con detemir in aggiunta alla terapia IO nelle settimane precedenti e che avessero fornito il consenso informato. I criteri di esclusione erano l'uso di qualsiasi trattamento per abbassare la glicemia a eccezione della dieta, esercizio fisico e uno o più IO prima di iniziare il trattamento con detemir, allergia nota o sospetta a detemir o ai suoi eccipienti, età inferiore a 18 anni. Sono state ugualmente escluse dallo studio le donne in età fertile in stato di gravidanza, in allattamento, che avessero programmato una gravidanza nei 6 mesi successivi, oppure che non facessero uso di metodi contraccettivi.

I criteri per l'interruzione anticipata dello studio erano la sospensione della terapia IO, l'aggiunta di insulina rapida, la sospensione di detemir o il suo uso con più di una somministrazione

CORRISPONDENZA

SALVATORE CAPUTO
scaputo@rm.unicatt.it

giornaliera. I pazienti potevano ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, continuando a ricevere la normale assistenza.

Intervento

Tutte le decisioni relative al trattamento, in particolar modo il dosaggio iniziale di detemir e la sua susseguente titolazione, erano lasciate alla discrezione del singolo medico. Questo includeva la decisione di iniziare il trattamento con detemir in aggiunta alla terapia IO, che di fatto precedeva la decisione di includere il paziente nello studio.

L'insulina detemir veniva somministrata con iniezione sottocutanea una volta al giorno. Tutti i farmaci venivano ottenuti dalle farmacie al dettaglio.

Raccolta dei dati

I dati venivano raccolti in quattro momenti: all'inizio della terapia insulinica, all'inizio dello studio e a 12 e 24 settimane dall'inizio dello studio. Dal momento che queste visite non erano imposte dal disegno dello studio sono stati utilizzati per fini analitici i controlli più vicini.

Obiettivi

L'obiettivo primario dello studio era l'incidenza delle *serious adverse drug reactions* (SADR) durante le 24 settimane di trattamento con insulina detemir somministrata una volta al giorno. Gli episodi di ipoglicemia grave erano compresi nella definizione di SADR.

Gli obiettivi secondari comprendevano l'incidenza di tutte le *adverse drug reactions* (ADR) e le ipoglicemie gravi e minori (diurne e notturne) basali, a 12 e 24 settimane. Le ipoglicemie gravi erano registrate su segnalazione del paziente nelle 12 settimane precedenti la visita, mentre le ipoglicemie minori erano registrate su segnalazione del paziente nelle 4 settimane precedenti.

Gli altri obiettivi secondari comprendevano: HbA_{1c}, glicemia a digiuno, variabilità della glicemia a digiuno, automonitoraggio della glicemia su 7 punti, peso corporeo, BMI, circonferenza addominale, rapporto vita/fianchi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi. La percentuale di pazienti che raggiungeva i target di HbA_{1c} < 6,5% e < 7,0% alla fine dello studio era un altro obiettivo secondario.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state presentate con statistiche descrittive (media e deviazione standard). Le variabili discrete sono state riportate in tabelle di frequenza. Le SADR e le ADR sono presentate sia come numero di eventi che come percentuale di pazienti colpiti. Le ipoglicemie sono descritte come eventi/anno/paziente, numero di eventi e percentuale di pazienti colpiti.

I pazienti che abbiano usato detemir almeno una volta e che abbiano riferito i dati sulla sicurezza al medico sono stati inclusi nel *Full Analysis Set* (FAS). Sono stati inclusi nel FAS anche i dati dei pazienti persi al follow-up o ritirati dallo studio. L'*Effectiveness Analysis Set* (EAS) comprende tutti i pazienti del FAS che abbiano effettuato la visita finale fra 16 e 32 settimane e che abbiano i

dati della glicemia a digiuno, dell'HbA_{1c}, del peso corporeo e delle ipoglicemie all'inizio e alla fine dello studio. L'EAS è stato usato per l'analisi dell'HbA_{1c}, delle glicemie e dei lipidi. Il FAS è stato usato per i dati basali e per l'analisi di tutte le altre variabili (compreso le ADR e le ipoglicemie).

Il confronto statistico dei dati prima e dopo l'inizio della terapia insulinica è stato effettuato utilizzando il t-test per dati appaiati per le variabili continue e il test di Wilcoxon per le variabili ordinarie. Per valutare le modifiche in variabili discrete come l'incidenza della glicemia è stato usato il test di McNemar. Tutti i test utilizzati avevano un livello di significatività $\alpha = 0,05$ con due code.

Risultati

Caratteristiche basali dei pazienti

In Italia lo studio SOLVE™ ha coinvolto 223 centri. In totale sono stati inclusi nel FAS 4624 pazienti. Hanno concluso lo studio 3996 pazienti, pari all'86,23%. Le cause del ritiro dallo studio sono state: persi al follow-up 4,08%, sospensione della terapia IO 0,88%, aggiunta di insulina rapida 3,43%, uso di detemir più di una volta al giorno 0,93%, sospensione di detemir 1,53%, reazioni avverse al farmaco 0,02%, altre ragioni non specificate 2,89%.

Le caratteristiche della popolazione all'inizio della terapia insulinica sono mostrate nella Tabella I. In generale la popolazione che inizia l'insulinizzazione basale è affetta da un diabete in fase avanzata e in condizioni di pessimo controllo. La durata media del diabete (\pm DS) era di $13,3 \pm 8,1$ anni e l'HbA_{1c} media (\pm DS) era $9,2 \pm 1,4\%$. La maggioranza dei pazienti riceveva due farmaci IO e la combinazione più comune era rappresentata da una sulfonilurea con la metformina.

Sicurezza

Sono stati inclusi 3864 pazienti nell'EAS. Si sono verificate 3 SADR in 2 pazienti (0,08%). Di queste 3 SADR 2 erano ipoglicemie gravi in 2 pazienti pari allo 0,05%. Le 2 ipoglicemie gravi si sono verificate durante la fase intermedia dello studio e in entrambi i casi si sono verificate dopo la mancata assunzione di un pasto. Sia al basale che alla fine dello studio non sono state riportate ipoglicemie gravi (Fig. 1).

La percentuale di pazienti con almeno un episodio ipoglicemico minore è aumentata dal 2,8% basale al 4,7% al termine dello studio. Tuttavia l'incidenza delle ipoglicemie passava dall'1,27 eventi/anno/paziente all'1,16 eventi/anno/paziente senza modifiche significative. Anche l'incidenza delle ipoglicemie notturne non si modificava in modo significativo passando dallo 0,19 eventi/anno/paziente allo 0,16 eventi/anno/paziente.

Non si è verificato alcun decesso durante lo studio.

Dosaggio insulinico e concomitante terapia IO

Detemir è stato somministrato a *bedtime* nell'82% dei casi, prima di cena nel 7% e prima di colazione nell'11%. Il dosaggio iniziale dell'insulina e la susseguente titolazione erano a discrezione del medico. La dose d'insulina è aumentata da $12,4 \pm 5,7$ U ($0,16 \pm 0,08$ U/kg) all'inizio dello studio a $18,1 \pm 9,1$ U ($0,23$

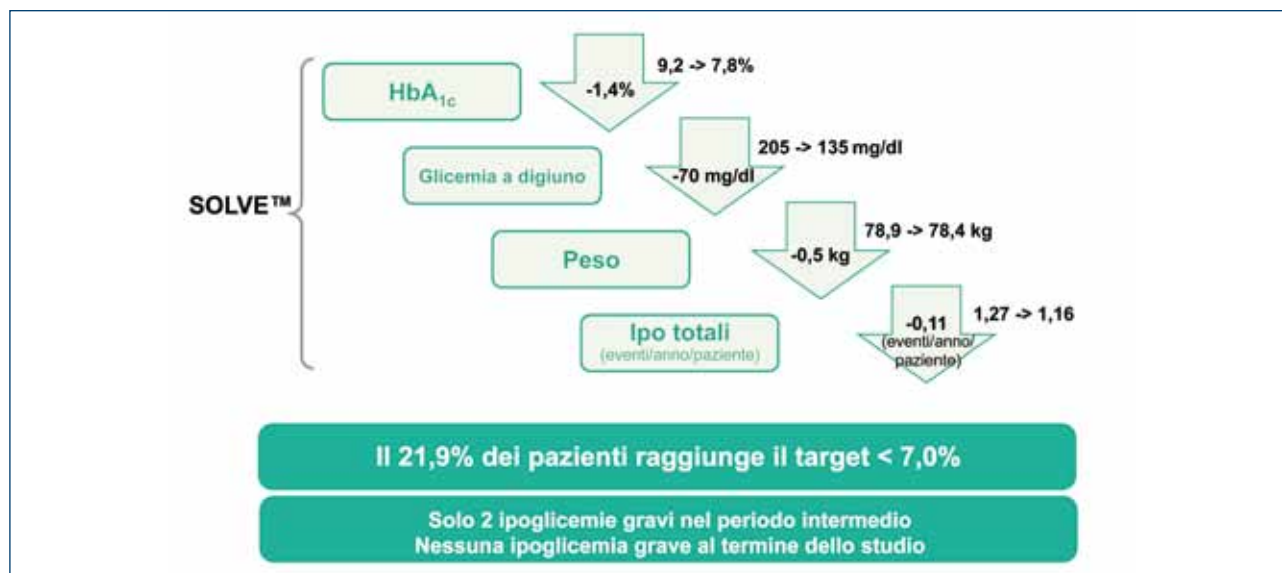


Figura 1.

SOLVE™: modifiche durante l'osservazione.

$\pm 0,12$ U/kg) dopo 24 settimane. Nessuna variabile era predittiva del dosaggio finale: terapia IO prestudio, età, durata del diabete, malattia cardiovascolare, BMI, HbA_{1c} basale e presenza di ipoglicemie. All'inizio della terapia insulinica si assisteva a una piccola riduzione del numero medio di farmaci a paziente da 1,9 a 1,8, con questa distribuzione: 27,1% dei pazienti con 1 farmaco, 64,8% con 2 farmaci e 8,1% con > 2 farmaci. I farmaci utilizzati con la terapia insulinica si distribuivano in questo modo: biguanidi 81,7%, sulfoniluree 58,2%, glinidi 28,3%, inibitori α -glucosidasi 5,0%, tiazolidindioni 7,5% e inibitori DPP-IV 0,5%.

Controllo glicemico

Nel corso delle 24 settimane dello studio l'HbA_{1c} media si è ridotta da $9,2 \pm 1,4\%$ a $7,8 \pm 1,1\%$ (modifica di $-1,4 \pm 1,6\%$). La percentuale di pazienti con valori di HbA_{1c} < 7,0% al termine dello studio era pari al 21,9%. Il 9,1% raggiungeva un'HbA_{1c} < 6,5%, mentre il 43,1% presentava un'HbA_{1c} < 7,5%. La distribuzione dell'HbA_{1c} al termine dello studio è mostrata in Figura 2. Di pari passo migliorava anche la glicemia a digiuno che scendeva da $205,2 \pm 54$ mg/dl a $135 \pm 32,4$ mg/dl dopo 24 settimane, un cambiamento di $-70,4 \pm 59,4$ mg/dl (Fig. 1). Non si è notata alcuna differenza significativa nell'entità della discesa sia in base alla durata di malattia ($-1,5\% < 10$ anni vs. $-1,3\% \geq 10$ anni), che all'età ($-1,5\% < 65$ anni vs. $-1,3\% \geq 65$ anni), che alla presenza o meno di precedenti eventi cardiovascolari (CV) ($-1,3\%$ con malattia CV vs. $-1,4\%$ senza malattia CV).

Peso corporeo

In generale i pazienti hanno perso peso con una riduzione media di 0,5 kg ($p < 0,001$) alla fine dello studio (Fig. 1). È interessante notare come la riduzione sia stata uguale sia nei pazienti che non abbiano presentato ipoglicemia (-0,5 kg) che in quelli che abbiano avuto un'ipoglicemia (-0,6 kg).

Discussione

A oggi lo studio SOLVE™ è il più grande studio osservazionale sull'inizio della terapia insulinica in pazienti con DM2 in trattamento con IO. La popolazione della coorte italiana all'inizio della terapia insulinica si caratterizza per l'elevato livello di HbA_{1c}, per l'età (la più elevata delle 10 nazioni del SOLVE™), per la lunga durata di malattia (la più lunga delle 10 nazioni del SOLVE™) e per la terapia ipoglicemizzante orale (Tab. I). Volendo contestualizzare questo dato nell'ambito dei grandi *randomized controlled trial* recentemente pubblicati si può dire che la popolazione italiana del SOLVE™ ha una durata di malattia più lunga della popolazione dello studio VADT pur con la stessa HbA_{1c} di partenza. Pur se lo studio si è svolto al 100% presso centri specialistici le cause di questo ritardo nell'inizio della terapia insulinica devono essere ricercate sulla frammentazione nella catena assistenziale esistente oggi in Italia. I dati degli Annali AMD evidenziano infatti come nel triennio 2004-07 la durata media della malattia al momento della prima visita presso un centro di diabetologia è mediamente intorno a 7 anni in Italia, con punte fino a 10 anni in qualche regione.

Nella coorte italiana si assiste a una lieve riduzione del numero medio di farmaci all'inizio della terapia insulinica: da 1,9 a 1,8 farmaci per paziente. Questo comportamento è il più conservativo fra tutte e 10 le nazioni dello studio SOLVE™: in Canada, ad esempio, la riduzione del numero di farmaci va da 2,1 a 1,6 (*data not shown*). L'andamento della modifica della terapia IO si caratterizza per l'uso delle glinidi che, in controtendenza con gli altri farmaci, aumenta all'inizio della terapia insulinica. Questo aumento si verifica in Italia, Cina e Turchia (*data not shown*). Può essere interpretato come una sorta di *basal bolus* rudimentale con le glinidi che sostituiscono l'analogo rapido dell'insulina. Nella coorte italiana i risultati principali della fase di osservazione sono: 1) la bassa incidenza e prevalenza delle ipoglicemie

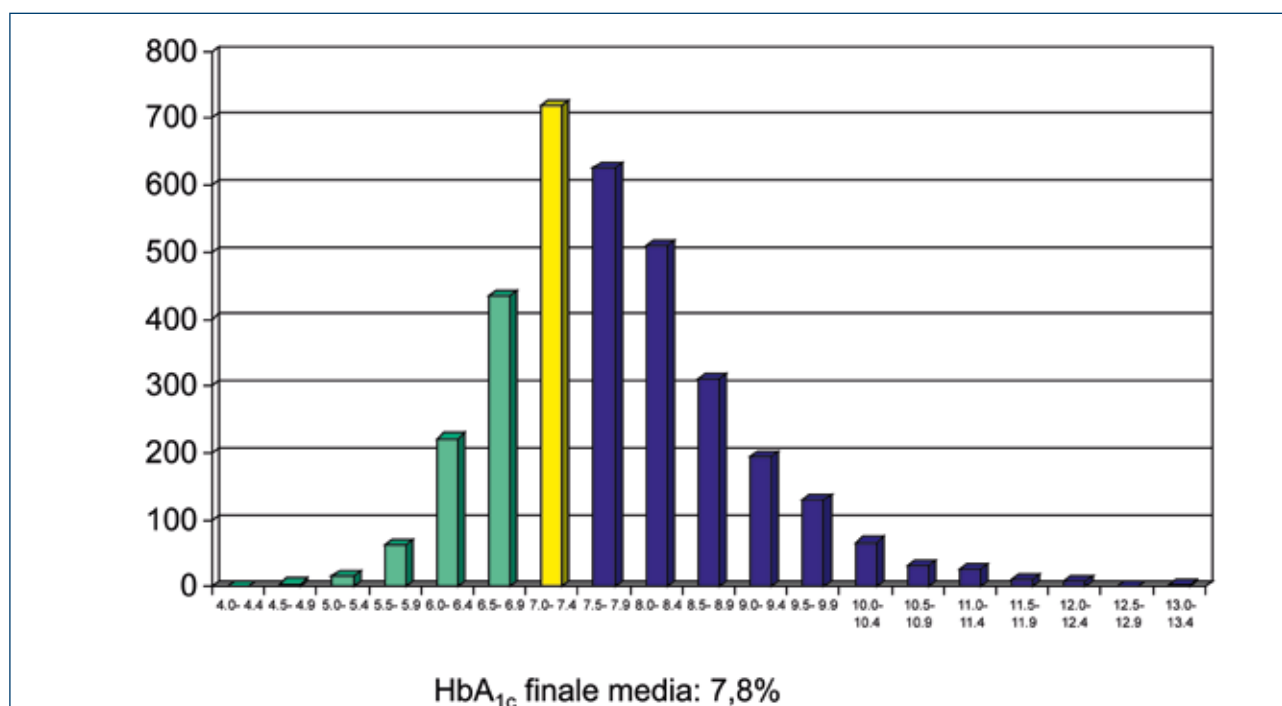
Tabella I. Caratteristiche basali della popolazione.

PAZIENTI N. (%)	4624
Età (anni)	66,5 ± 10,0
Sesso (%)	
Maschi	52,7%
Femmine	47,3%
Peso (kg)	79,0 ± 15,9
BMI	29,5 ± 5,1
Durata del diabete (anni)	13,3 ± 8,1
Durata della terapia IO (anni)	11,4 ± 7,5
Anamnesi	
Complicanze microvascolari	37,8%
Complicanze macrovascolari (di cui infarto del miocardio)	30,5%
	11,5%
Glicemia a digiuno (mg/dl)	205,2 ± 54
HbA _{1c} (%)	9,2 ± 1,4
Numero di farmaci	
1 farmaco	20,6%
2 farmaci	66,8%
> 2 farmaci	12,6%
Tipo di farmaci (1,9 farmaci/paziente)	
Biguanidi	85,4%
Sulfoniluree	68,6%
Glinidi	20,9%
Inibitori α-glicosidasi	4,8%
Tiazolidindioni	11,2%
Inibitori DPP-IV	1,5%

Media ± SD se non altrimenti indicato.

totali durante lo studio e il riscontro di solo 2 episodi di ipoglicemia grave, peraltro legati a mancata assunzione del pasto; 2) una significativa riduzione dell'HbA_{1c} dell'1,4% senza guadagno di peso. L'incidenza (1,16 eventi/anno/paziente) e la prevalenza (4,7%) dell'ipoglicemia nel corso del SOLVE™ italiano sono notevolmente più basse di quanto riportato in precedenza per i pazienti con DM2 in trattamento insulinico, ma sono comparabili a quanto visto in altri studi su detemir.

Il controllo glicemico ottenuto nel SOLVE™ italiano è simile a quanto riscontrato in RCT con la stessa HbA_{1c} basale e la stessa durata del diabete che hanno trovato dopo 20-28 settimane di trattamento riduzioni dell'HbA_{1c} fra l'1,1 e l'1,5%. Tuttavia in questi RCT le dosi di insulina (0,4 U/kg) tendono a essere più elevate di quanto non riscontrato nella popolazione del SOLVE™ italiano suggerendo che vi sia margine per un'ulteriore titolazione e quindi per un controllo ancora migliore. L'analisi della distribuzione finale dell'HbA_{1c} (Fig. 2) mostra come di fronte a un'HbA_{1c} media di 7,8% il gruppo più numeroso di pazienti si colloca nel range fra 7,0 e 7,5. È possibile quindi che con un atteggiamento leggermente più aggressivo la percentuale di pazienti sotto il target del 7% potesse essere aumentata. Il dosaggio iniziale utilizzato in Italia (12,4 U-0,16 U/kg) è perfettamente in linea con la media dello studio SOLVE™ internazionale, mentre il dosaggio finale (18,1 U-0,23 U/kg) è più basso della media internazionale suggerendo una titolazione più prudente (*data not shown*). Tuttavia questo dato potrebbe in parte essere spiegato dalla scarsa riduzione della terapia IO in Italia in confronto agli altri Paesi, con necessità di una minore quantità d'insulina. Bisogna infine notare come non si trovi traccia di un atteggiamento personalizzato nel-

**Figura 2.**

Distribuzione dell'HbA_{1c} alla visita finale.

la definizione degli obiettivi di HbA_{1c} in base alle caratteristiche del paziente: infatti, la riduzione dell'HbA_{1c} non sembra essere influenzata dall'età, dalla durata di malattia e dalla presenza o meno di malattia CV.

Lo studio SOLVE™ conferma in Italia il comportamento vantaggioso sul peso dell'insulina detemir con una riduzione significativa al termine dell'osservazione di 0,5 kg. Il riscontro che la presenza di ipoglicemie non influenza questo risultato supporta un'azione farmacologica sul peso di detemir capace di annullare l'effetto di un'iperalimentazione difensiva che potrebbe verificarsi nei pazienti che abbiano presentato un'ipoglicemia.

In conclusione la coorte italiana dello studio SOLVE™ arriva alla terapia insulinica in una fase avanzata della malattia sia da un punto di vista temporale che della comparsa di complicanze micro- e macrovascolari. L'uso di detemir a un dosaggio relativamente basso, almeno a confronto di quanto impiegato negli RCT, è in grado di ottenere una buona riduzione dell'HbA_{1c} e della glicemia a digiuno con un rischio bassissimo di ipoglicemie gravi e un aumento della percentuale di pazienti con ipoglicemie più limitato di quanto non riportato in letteratura. Si conferma infine nel mondo reale l'effetto peculiare di detemir sul peso corporeo.

Bibliografia di riferimento

Caratteristiche dei pazienti con DM2 al primo accesso presso un Servizio di Diabetologia. In: Cimino A, de Bigontina G, Fava D, et al., a cura di. *Annali AMD 2009. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007)*. AMD 2009, pp. 89-96.

Del Prato S. *Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?* Diabetologia 2009;52:1219-26.

Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, et al. *Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial*. Diabetes Obes Metab 2011;13:268-75.

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2007;357:1716-30.

Ligthelm RJ. *Insulin analogues: how observational studies provide key insights into management of patients with type 2 diabetes mellitus*. Curr Med Res Opin 2011;27:2343-55.

Meneghini L, Liebl A, Abrahamson MJ. *Insulin detemir: a historical perspective on a modern basal insulin analogue*. Prim Care Diabetes 2010;4(Suppl 1):S31-42.

Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, et al. *Hypoglycemia in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: a prospective study of 1662 episodes*. J Diabetes Complications 2005;19:10-7.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2009;32:193-203.

Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. *Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study*. Diabetes Care 2005;28:2673-9.

Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes*. Clin Ther 2006;28:1569-1.

Centri partecipanti allo studio SOLVE™

INVESTIGATOR	LOCATION
Alacevich Marco	Pontedecimo (GE)
Allochis Gabriele	Novara
Allotta Gioacchino	Erice (TP)
Amodeo Antonino	Reggio Calabria
Amore Maria Grazia	Acireale (CT)
Andreani Mauro	Urbino (PU)
Aragiusto Concetta	Arzano (NA)
Arosio Maura	Milano
Auletta Pasquale	Frattamaggiore (NA)
Azzarone Vincenza	Manfredonia (FG)
Baggi Viviana	Lodi
Baggiore Cristiana	Firenze
Bargero Giuseppe	Casale Monferrato (AL)
Barone Maria	Caserta
Basciano Francesco	Erice (TP)
Battilomo Antonella	Bracciano (RM)
Bellotti Maria Luisa	Palazzolo (BS)
Cappellini Cristina	Bergamo
Bettoni Mario	Firenze
Bevilacqua Maurizio	Milano
Blasi Chiara	Vallo della Lucania (SA)
Bogazzi Anna	Venaria (TO)
Bonomo Matteo	Milano
Borretta Giorgio	Cuneo
Botta Amodio	Avellino
Braccaccia Massimo	Terni
Bulzomi Rocco	Roma
Burratin Anna (ex Cantalamessa)	Iseo (BS)
Caggiano Domenico	Salerno
Calzolari Giovanna	Mirandola(MO)
Cammilleri Francesca	Viterbo
Candido Riccardo	Trieste
Capitanata Paolo	Aversa (CE)
Caputo Salvatore	Roma
Carboni Luciano	Cagliari
Carlesi Giovanni Paolo	Novi Ligure (AL)
Carlini Maurizio	Torino
Carretti Corrado	Messina
Casartelli Alberto	Como
Castro Francesco	Cetraro (CS)
Cattaneo Anna	Genova
Cavani Rita	Sassuolo (MO)
Cazzalini Clementina	Crema (CR)
Ciancaglini Roberto	Pescara
Ciavarella Adolfo	Bologna
Cicalò Anna Maria	Nuoro
Cicioni Giovanni	Terni
Cimicchi Maria Cristina	Colorno(PR)
Colonna Loredana	Toritto (BA)
Colosio Waifro	Chiarì (BS)
Condorelli Emma	Roma
Contini Pierpaolo	Cagliari
Cordaro Gaspare	Paternò (CT)
Così Davide	Lecce
Cotti Luisella	Fano
Crispino Giuseppe	Tropea (VV)
Cuzari Gianfranco	Gaggi (ME)
Damasco Anna Maria	Tivoli (RM)
Daniele Pantaleo	Campi Salentina (LE)
De Berardinis Silvestro	Giulianova (TE)
De Candia Lorenzo	Terlizzi (BA)
De Cata Pasquale	Pavia
De Cesare Teresa	Molfetta (BA)
De Luca Ezechiele	Napoli
Del Prato Stefano	Pisa
Desenzani Paolo	Montichiari (BS)
Di Bartolo Paolo	Ravenna
Di Benedetto Antonino	Messina
Di Berardino Paolo	Atri (TE)
Di Carlo Alberto	Lucca
Di Noi Salvatore	Manduria (TA)
Donègà Paola	Occhiobello(RO)
D'Ugo Ercole	Gissi (CH)
Duratore Edoardo	Luino (VA)

INVESTIGATOR	LOCATION
Falasca Paolo	Frascati (RM)
Finocchiaro Concetta	Catania
Fioretto Paola	Padova
Fogliani Paolo	Fermo (AP)
Forlani Gabriele	Bologna
Francesconi Andrea	Bagno a Ripoli (FI)
Franzetti Ivano	Varese
Frugiuole Pierluigi	Cosenza
Gambardella Sergio	Roma
Garofalo Arcangela	Vittoria (Ragusa)
Garzaniti Adriana	Pavia
Gentile Antonello	Frosinone
Ghildardi Giosuè	Clusone (BG)
Gibilras Rocco	Gela (CL)
Gioia Daniela	Palermo
Giorda Carlo	Chieri (TO)
Giovannini Celestino	Reggio Calabria
Gnessi Camillo	Latina
Gravina Giuseppe	San Severo (FG)
Graziuso Massimo	Galatina (LE)
Guaita Giacomo	Iglesias (CA)
Guarnieri Gianluigi	Conegliano (TV)
Guberti Antonella	Fidenza(PR)
Iannuzzi Filomena	Luzzi
Insalaco Calogera	Canicattì (AG)
Lagomanzini Patrizia	Feltre (BL)
Lanero Marilena	Acqui Terme (AL)
Leccia Giovanni	Aversa (CE)
Leonardi Gaetano	Giarre (CT)
Leotta Carmelo	Catania
Leotta Sergio	Roma
Lorusso Salvatore	Gravina (BA)
Luciano Antonio	Benevento
Maioli Antonello	Potenza
Malci Francesco	Subiaco (RM)
Mancuso Gerardo	Lamezia Terme (CZ)
Manfrini Silvana	Senigallia (AN)
Mannino Domenico	Reggio Calabria
Maolo Gabriele	Macerata
Marangoni Alberto	Bassano del Grappa
Maremmani Anna Maria	Foligno (PG)
Mariniello Paolino	Napoli
Marino Cecilia	Gubbio (PG)
Marsili Alberto	Firenze
Martina Valentino	Torino
Mascetti Paolo	Como
Masseno Michelina	Quattromiglia di rende
Massidda Albino	Lanusei (OG)
Mastropasqua Arturo	Garbagnate Milanese (MI)
Mattiuzeo Claudio	Tivoli (RM)
Mazzei Bruno	Cosenza
Mileti Giovanni	Cisternino (BR)
Mollo Francesco	Rovigo
Mongelli Sergio	Bari
Morano Susanna	Roma
Moro Ermanno	Venezia
Napoli Angela	Roma
Nassi Rossella	Sansepolcro (AR)
Negri Carlo	Verona
Nogara Andrea	Chioggia (VE)
Orsenigo Gilberto	Como
Orsi Emanuela	Milano
Ottavio Giampietro	Pisa
Paccagnella Agostino	Treviso
Paciotti Vincenzo	Avezzano (AQ)
Parillo Mario	Caserta
Pascale Lisangela	Bitonto (BA)
Pata Pietro	Messina
Perrelli Andrea	Napoli
Perriello Gabriele	Perugia
Perrone Giovanni	Reggio Calabria
Piergiovanni Fabio	Roma
Pinelli Ignazio	Ragusa (ex Elia)
Pipicelli Giuseppe	Soverato (CZ)

INVESTIGATOR	LOCATION
Pipitone Antonino	Adria (RO)
Piva Walter	Iesi (AN)
Poccia Gianfranco	L'Aquila
Porro Alfredo	Rho (MI)
Pozzuoli Giuseppe	Maddaloni (CE)
Privitera Filippo	Catania
Putignano Pietro	Monza
Quarto Antonio	Massafra (TA)
Querci Fabrizio	Alzano Lombardo (BG)
Ragonesi Dario Pietro	Milano
Rapisarda Salvatore	Ragusa
Rastelli Emilio	Riccione
Reina Giuseppe	Biancavilla (CT)
Ricci Lucia	Arezzo
Ricciardi Grazia Pia	Latina
Riccio Maria Pia	Reggio Calabria
Riccio Michele	Napoli
Richini Donata	Esine (BS)
Rocca Alberto	Milano
Romanazzi Vittoria	Monopoli (BA)
Romano Anna Maria	Casarano (LE)
Rossi Ernesto	Benevento
Rossi Mauro	Grosseto
Ruggeri Patrizia	Cremona
Russo Alfio	Catania
Saglietti Giuseppe	Omegna
Saitta Giovanni	Messina
Sancandi Maurizio	Palmanova UD
Santini Costanza	Cesena
Savino Teresa	Bari
Scianguola Luigi	Como
Scurini Carmen	Napoli
Secchi Elio	Ozieri (SS)
Seghieri Giuseppe	Pistoia
Serra Alberto	Anzio (RM)
Serra Rosalia	Lecce
Serviddio Gaetano	Foggia
Sgarro Vincenzo	Cerignola (FG)
Silvestri Camillo	Frosinone
Simioni Natalino	Cittadella (PD)
Spina Maria	San Giuliano (MI)
Sposito Silvio	Velletri (RM)
Stagno Gaudenzio	Reggio Calabria
Stoico Vincenzo	Verona
Strazzabosco Marco	Vicenza
Stroppiana Mauro	Asti
Sturaro Roberto	Sanremo
Tavolaro Marcella	Luzzi
Testa Ivano	Ancona
Testori Giampaolo	Milano
Tiengo Antonio	Padova
Tizio Biagio	Eboli (SA)
Tomasi Franco	Ferrara
Torchio Giuseppe	Paderno Dugnano (MI)
Tota Nicola	Acquaviva delle Fonti (BA)
Travaglino Franco	Biella
Tribulato Antonio	Modica (RG)
Trojani Cristina	Rimini
Trovati Mariella	Orbassano (TO)
Tubili Claudio	Roma
Tuccinardi Franco	Latina
Tuveri Marta	Monsezzato (CG)
Valente Livio	Frosinone
Vavassori Francesca	Sarnico (BG)
Velussi Mario	Aurisina (TS)
Vero Raffaella	Catanzaro
Vettor Roberto	Padova
Vinci Carmela	Venezia
Zavaroni Donatella	Piacenza
Zavaroni Ivana	Parma
Zenari Luciano	Negrar
Zenoni Luca	Seriate (BG)
Zucchi Pilade	Asola (MN)

GLUCOCARD MX: Multitasking eXperience

A. Menarini Diagnostics

Il mondo della diabetologia negli ultimi anni ha visto l'ingresso sul mercato di numerosi glucometri di diverse marche e dalle funzionalità più disparate. Il diabetologo ha quindi la possibilità di scegliere per il proprio assistito tra una miriade di strumenti: ma quali caratteristiche deve avere un glucometro per garantire al diabetologo una gestione ottimale del paziente con diabete?



Senza dubbio deve essere affidabile nel presentare un dato sempre accurato e avere una semplicità tecnologica che permetta al paziente di utilizzarlo al massimo delle proprie potenzialità con il minor rischio possibile di errore manuale. A. Menarini Diagnostics si appresta a presentare l'innovativo sistema **GLUCOCARD MX** in continuità con la tradizione **GLUCOCARD** (**GLUCOCARD G** sensor è da tempo il prodotto più prescritto in Italia e con un grado di affidabilità ancora insuperato). Questo nuovo dispositivo aggiunge all'esperienza tecnologica **GLUCOCARD** tantissime funzioni utili (alcune esclusive) che possono essere attivate a discrezione del paziente e delle sue esigenze.

Oltre alle importanti caratteristiche ereditate dal sistema **GLUCOCARD G+**, prima fra tutte l'assenza di calibrazione, nel nuovo dispositivo si visualizza il grafico dei risultati entro un range di glicemia minima e massima personalizzabile. I marker caratterizzano i test aiutando l'interpretazione del diario glicemico durante le visite diabetologiche, la media dei risultati è estesa fino a 90 giorni con possibilità di visualizzare quella dedicata ai test pre/post prandiale e dopo attività fisica. L'orologio contatore può quantificare il tempo trascorso tra l'ultimo pasto consumato e il test, mentre l'allarme visivo per le ipoglicemie segnala al paziente la situazione potenzialmente pericolosa per poter intervenire per tempo. La funzione "Expiration Date" ricorda al paziente quando le strisce utilizzate sono scadute, il display LCD retroilluminato e il led posto nella fessura di inserimento striscia semplificano le operazioni di visualizzazione ed esecuzione del test glicemico.

GLUCOCARD MX permette un'esperienza "Multitasking" dedicata a tutti i pazienti: dal diabetico anziano di tipo 2 che richiede principalmente semplicità d'uso, fino all'insulino trattato che necessita di tutte le funzionalità avanzate del prodotto.

Risposte ai precedenti questionari n. 4, vol. 11, 2011

Il ruolo dell'educazione terapeutica nella cronicità • S. Ciaccio • U. Valentini

1. Qual è la percentuale di pazienti con patologia cronica che non mette in atto le terapie prescritte?

- a. 20%
- b. 30%
- c. 50%
- d. più del 50%**

2. L'educazione terapeutica è:

- a. una strategia educativa che trova la sua maggiore applicazione nel campo delle patologie acute
- b. un percorso formativo rivolto al personale sanitario finalizzato a migliorare la relazione terapeutica
- c. un processo permanente di educazione, integrato alle cure e centrato sul paziente, finalizzato a far acquisire e mantenere le capacità e le competenze che lo aiutano a vivere in maniera ottimale con la sua malattia**
- d. nessuna delle precedenti

3. L'educazione terapeutica implica:

- a. attività di informazione rivolte alla popolazione generale per far conoscere le diverse patologie e prevenirne l'insorgenza
- b. attività di prevenzione della salute attraverso la promozione di stili di vita salutari
- c. attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, apprendimento dell'autogestione e sostegno psicologico concernenti la malattia, il trattamento prescritto, le terapie, il contesto ospedaliero e di cura, le informazioni relative all'organizzazione e i comportamenti di salute e di malattia**
- d. nessuna delle precedenti

4. Nel modello biopsicosociale

- a. accanto all'aspetto biologico della malattia viene considerato anche quello psicologico e sociale
- b. il paziente diventa il centro dell'attenzione
- c. il curante assume un ruolo di accompagnamento della persona lungo tutto il suo percorso di apprendimento e adattamento alla malattia, in una relazione paritaria dove ognuno è riconosciuto nelle proprie specifiche competenze e riconosce le competenze altrui come necessarie per una cura realmente efficace e sostenibile nel tempo
- d. tutte le precedenti**

Gestione pratica del paziente in trattamento con insulina •

A. Di Benedetto • A. Ozzello

1. Qual è il razionale del trattamento insulinico nel DMT2?

- a. il miglioramento del compenso metabolico, ottenuto con una terapia intensiva, ritarda la comparsa delle complicanze croniche, specie microangiopatiche
- b. trattare in modo intensivo i pazienti nelle fasi iniziali del diabete, perché la qualità dell'intervento si riflette sulla storia naturale della malattia
- c. un intervento intensivo precoce con l'insulina permette una parziale ripresa della secrezione endogena
- d. tutte le precedenti**

2. Quando informare il paziente con DMT2 che l'insulina è un'opzione terapeutica?

- a. è bene che ogni paziente con DMT2 sia informato sin dal momento della diagnosi**
- b. quando capita
- c. quando si realizza la necessità di dirglielo
- d. nessuna delle precedenti

3. Quando non iniziare il trattamento insulinico?

- a. quando non vengono raggiunti i target glicemici
- b. per far capire al paziente che deve stare attento**
- c. in caso di eventi intercorrenti
- d. subito alla diagnosi se è presente uno stato catabolico

4. Quali ipoglicemizzanti orali si possono somministrare con l'insulina?

- a. nessuno
- b. tutti
- c. quelli per i quali è prevista l'associazione nella scheda tecnica
- d. solo quelli per i quali l'associazione è prevista in assenza di controindicazioni e comunque con un'attenta e continua valutazione del rischio benefico per il paziente**

5. Che cosa si deve assicurare al paziente che inizia un trattamento insulinico?

- a. un progetto di educazione terapeutica per la gestione della malattia che comprenda le informazioni e le istruzioni per prevenire e gestire l'ipoglicemia
- b. l'addestramento all'autosomministrazione dell'insulina e all'automisurazione della glicemia
- c. un supporto continuo, anche telefonico durante il trattamento
- d. tutte le precedenti**

Confronto tra l'utilizzo di siti tradizionali e siti alternativi di puntura per la determinazione della glicemia mediante glucometro • C. Crisafulli • M. Catanuso • C. Di Gregorio • A. Di Guardo • G. Profeta

1. L'emoglobina glicata indica:

- a. il compenso glicemico degli ultimi 2-3 mesi**
- b. il compenso glicemico degli ultimi 6 mesi
- c. il compenso glicemico degli ultimi 2-3 settimane
- d. il compenso glicemico degli ultimi 2-3 giorni

2. La variabilità glicemica

- a. indica le medie delle glicemie a digiuno degli ultimi 2-3 mesi
- b. indica le medie delle glicemie pre prandiali
- c. indica le medie delle glicemie dopo cena
- d. è un fattore di rischio cardiovascolare**

3. Il punto di digito puntura "tradizionale" meno doloroso è:

- a. il centro del polpastrello
- b. lateralmente al polpastrello**
- c. nessuno dei due
- d. tutti e due

4. Il punto di digito puntura periungueale

- a. è meno doloroso dei siti tradizionali**
- b. è più doloroso dei siti tradizionali
- c. è ugualmente doloroso
- d. non è possibile utilizzarlo