

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

### Direttori Scientifici

*A. Arcangeli, G. Medea*

### Comitato di Redazione

*U. Alecci, A. Di Benedetto, A. Ozzello, M. Passamonti*

### Presidente AMD

*S. Gentile*

### Presidente SIMG

*C. 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

### Ufficio Editoriale

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

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

## Editoriale

Se non ci fosse la gestione integrata ...

*A. Ozzello*..... 179

## Diabete mellito e governo clinico

DÉCOR. Audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale. Un abstract di alcuni dati finali

*M. Passamonti, G. Medea, G. Mazzaglia, U. Valentini, P. Di Blasi*..... 184

Studio QUASAR. Studio della correlazione tra aspetti strutturali/organizzativi, misure di processo e risultati dell'assistenza diabetologica

*U. Valentini, M. Passamonti* ..... 189

L'ambulatorio dedicato ai diabetici in una medicina di gruppo

*F. Cavallaro, C. Tresso, G. Marchioro*..... 193

## Sezione di formazione per l'autovalutazione

Le statine in prevenzione primaria (non solo)

*S. Giustini*..... 199

Un modello di intervento per il cambiamento dello stile di vita in Medicina Generale: Distretto di Milazzo in Sintonia

Un percorso individualizzato per i soggetti obesi e sovrappeso

*L. Di Geronimo, G. Maneri, L. Gatta, G. De Luca, U. Alecci*..... 207

## Articolo di aggiornamento

Metformina e neoplasie

*M. Gallo*..... 213

## Caso clinico

Paziente dislipidemico border line-rischio medio 10-19

*D. Parretti, P. Grilli*..... 219

## Report Congressi e Convegni

V Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche - Fondazione AMD Onlus

*A. Arcangeli*..... 224

Congresso Regionale SIMG Sardegna

*C. Bruscelli*..... 229

## Notizie dal web

Siti raccomandati per consigli nutrizionali

*P.M. Mandelli*..... 230

## Pagina per il paziente

Valuta il tuo peso corporeo

*L. Di Geronimo*..... 233

## Notizie dal mondo del farmaco

Il controllo del rischio cardiometabolico nel paziente diabetico

*A. Branchi*..... 235

Un modo nuovo per migliorare l'aderenza alla terapia con metformina

*G. Derosa, P. Maffioli*..... 241

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 3, vol. 10, 2010..... 244

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

### Norme generali

#### Testo:

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

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

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

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

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

#### Esempi di corretta citazione bibliografica per:

##### Articoli e riviste:

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

##### Libri:

Tajana GF. *Il 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 Ospedaletto (PI)]; 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/i file:* il testo e le singole tabelle devono essere salvati in file separati.

**Illustrazioni:** inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; *software e 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/i file:* inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

### Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

**Report Congressi:** sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

**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 € 58,00; estero € 73,00. Questo fascicolo € 21,00. 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 Ospedaletto (PI) - Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 - E-mail: info@pacinieditore.it - http://www.pacinieditore.it

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

*In copertina:* Sestriere, Torino

Finito di stampare nel mese di dicembre 2010 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.

## Se non ci fosse la gestione integrata ...

### Alessandro Ozzello

S.S.V.D. Diabetologia  
e Malattie Metaboliche,  
O.O.R.R. Riuniti di Pinerolo (TO),  
ASL TO 3

### Introduzione

La PCMH, "cura medica centrata sul paziente a domicilio" (*Patient-Centered Medical Home*), è l'elemento innovativo della riforma sanitaria USA in cui si declinano gli *health plans*, programmi di salute gestiti dalle organizzazioni sanitarie, e si negoziano rimborsi e incentivi per medici e pazienti.

Il concetto va oltre quello di *case management*, dove il trattamento è personalizzato alla condizione del paziente e mirato su target terapeutici "acuti" e spesso opera indipendentemente dal medico di cure primarie; questo nuovo modello è basato sul team e sul coordinamento delle attività, specialistiche e di ricovero, da parte del medico generalista "personale". L'obiettivo è ridurre il sovrautilizzo dei servizi e i costi<sup>1</sup>.

D. Bewrick, nuovo direttore dei *Centers for Medicare and Medicaid Services*, nominato dal presidente Obama, dopo aver guidato a lungo l'*Institute for Healthcare Improvement*, afferma: "Le managed care sono quanto di meglio può vantare il sistema sanitario USA, ma non tutti ne sono consapevoli"; in effetti, il termine, "sul quale – continua l'autore – ogni volta che se ne parla si passa la metà del tempo per condividere una definizione", ha il significato, più ampio di quello che noi stiamo interpretando come gestione integrata (GI), di una metodologia di lavoro, che si basa sulla leadership, intesa come capacità di persuasione e creazione di collaborazioni attive con la periferia, sulla comunicazione "informatica" e sull'approccio in team ai bisogni dei pazienti, per rispondere, sempre secondo l'autore, alla frammentazione dell'approccio clinico iper-specialistico, principale problema dell'assistenza in USA, per cui "il paziente non ha informazioni né per chiedere ciò di cui ha bisogno né per farlo".

### Perché questo articolo

Il Comitato di Redazione, nella riunione per la pianificazione delle attività 2010, si è chiesto "se esiste la GI", in quanto la sensazione è che per quanto se ne parli essa rimanga un oggetto sconosciuto ai più.

Sicuramente sostengono questa impressione le considerazioni di Medea<sup>2</sup>, che ci danno una fotografia dell'argomento alquanto sfuocata, almeno rispetto all'informazione web delle regioni.

Per questo, dopo avere cercato di descrivere la GI<sup>3</sup>, ci siamo proposti una sfida, pensare *come se non ci fosse*.

Una speculazione concettuale per la quale è difficile trovare, come si dice oggi, evidenze a supporto; pertanto proveremo a comporre uno scenario, al quale ciascuno con le proprie esperienze potrà contribuire per aggiungere i tasselli mancanti, composto da osservazioni, tratte dalla letteratura scientifica e professionale, che possono suggerire una dimensione progettuale e sollecitare una riflessione collegiale sui bisogni dei pazienti, sanitari e amministratori, come se stessimo cercando una possibile risposta di assistenza.

### CORRISPONDENZA

ALESSANDRO OZZELLO  
aozzello@asl10.piemonte.it

## Il bisogno di un ponte tra ricerca e pratica clinica

“*Know your numbers*”, sostengono gli epidemiologi. Per affrontare un problema di sanità occorre descriverlo, e l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 2000 sollecita l’impiego della metodologia del *burden of disease* per cercare la misura e valutazione dell’efficacia dei sistemi sanitari basata sull’evidenza<sup>4</sup>. I fatti certi indicano che per il diabete mellito oggi i numeri ci sono.

Termini come “epidemia e pandemia”<sup>5</sup>, anche se non sembrano rispecchiare una situazione di un reale vissuto di allarme, si riflettono nella realtà quotidiana, per cui non esiste medico che non abbia tra i suoi pazienti almeno una persona con il diabete mellito<sup>6</sup>, e l’esperienza ci rende consapevoli che un medico, da solo, non può assistere appropriatamente il suo paziente.

Negli ultimi vent’anni sono molti i farmaci e i presidi che l’industria ha fornito alla scienza medica per combattere l’iperglicemia, ma ogni medico oggi sa che la vera sfida è proteggere il proprio paziente dalle complicanze legate all’iperglicemia e non solo<sup>7</sup>.

La complessità della cura è un determinante dell’impegno di risorse che la programmazione sanitaria deve considerare, e ad essa contribuiscono non solo problemi squisitamente clinici, livelli di intensità di cura, ma anche sociali, culturali, etici ed economici della persona.

Fare un esempio non è difficile: “paziente di 65 anni, vive solo, diabetico da 10, coesistono seri problemi psichici che limitano l’autonomia e l’autodeterminazione del paziente; trattato a domicilio con ipoglicemizzanti orali con compenso glicemico non adeguato (emoglobina glicata  $[A_{1c}] = 10,4\%$  aprile 2010). Viene ricoverato per episodio di delirio (agosto 2010) e durante il ricovero si constata ulteriore aggravamento del compenso ( $A_{1c} = 16,4\%$ , probabile autosospensione della terapia) per cui si inizia insulino-terapia con miglioramento dell’equilibrio glicemico”.

Il problema spesso è: “con quale terapia dimettere il paziente?”; un caso frequente.

L’insulino-terapia richiede una capacità di partecipazione attiva del paziente, o di un *caregiver*, per l’autosomministrazione dell’insulina e l’automisurazione della glicemia, il rispetto degli orari dei pasti, della composizione quali-quantitativa dei medesimi, la gestione dell’ipoglicemia, ecc. Il nostro paziente potrà farcela da solo? Il ricovero ordinario è la voce di spesa maggiore tra i costi attribuiti all’assistenza per il diabete mellito (oltre il 50%), i re-ricoveri sono frequenti e l’assistenza specialistica diabetologica può migliorare questi risultati<sup>8</sup>; l’indirizzo economico-sanitario nazionale<sup>9</sup>, come quello mondiale, è ridurre i costi sanitari per mantenere la sostenibilità del sistema sanitario.

Tutti i giorni ogni medico, generalista o specialista, si confronta anche con questo problema mentre tenta di dare una risposta concreta a mille “piccoli” problemi che i trial clinici randomizzati non possono avere considerato.

I problemi pratici da affrontare per curare sono soprattutto la “traslazione” di conoscenze in scelte di provata efficacia, appropriate ed economiche, in termini di sostenibilità sia per il paziente sia per il sistema<sup>10</sup>.

L’applicazione corretta e concreta del sapere medico richiede che siano soddisfatti molti criteri che assicurino l’adesione del paziente al trattamento e ai controlli.

In un sistema di rete assistenziale, complesso come quello del *chronic care model*, serve qualcosa in più ... nessuno può fare a meno di nessuno, anche se lo volesse.

## Il bisogno di valorizzare il tempo: della malattia, del malato e del medico

È convinzione comune che per ridurre i costi sanitari sia meglio prevenire la malattia che curarla.

È sempre stato così, ma oggi più di ieri si deve porre attenzione al tempo.

La cura deve essere tempestiva, e ciò è possibile se la diagnosi è precoce, accessibile e soprattutto se la proposta di cura è sostenibile per il paziente, in termini di rischio/beneficio, e per il sistema, in termini di finanziamento per garantire equità ed efficacia.

Nel 2005 negli Stati Uniti oltre 6 milioni di persone, per la difficoltà di accesso alle cure, non hanno avuto una diagnosi tempestiva di diabete di tipo 2, e questo ha impedito l’offerta di un trattamento adeguato; tuttavia questo differimento delle cure si è riproposto in termini di aumento dei ricoveri per complicanze<sup>11</sup>. Di recente<sup>12</sup> un panel dell’ADA (*American Diabetes Association*), che comprendeva anche due eminenti rappresentanti della diabetologia italiana, si è interrogato sulla possibilità di parlare di “remissione” per il diabete mellito; il titolo, “Qual è la definizione di cura per il diabete?”, con le attuali possibilità terapeutiche in caso di diagnosi precoce, è intrigante. Il concetto è suggestivo e può sorprendere, “come se non ci fosse?”.

Il lavoro si conclude con una domanda: “In caso di remissione sono sempre necessari obiettivi di trattamento e screening specifici e, se sì, per quanto tempo?”, e una serie di possibili risposte.

In effetti, se riflettiamo sui numeri di prevalenza del diabete e di quella condizione che è il “pre-diabete”, che interessa probabilmente più del 20% della popolazione, e pensiamo a “curare tutti e controllare sempre”, per la sicurezza ed efficacia delle cure, i numeri che si possono esplodere in termini volumi di prestazioni e di costi sono impressionanti.

## Il bisogno di ridurre il tempo della malattia

È una regola calcistica, “meglio contrastare l’avversario prima che ci superi piuttosto che corrergli dietro”, meglio impedire che la glicemia aumenti piuttosto che doverla abbassare.

Il concetto di memoria metabolica ci suggerisce la dimensione del tempo di esposizione all’iperglicemia, e ormai sappiamo che la prevenzione delle complicanze è più efficace quanto più precoci sono la diagnosi di diabete e l’inizio della terapia<sup>13</sup>.

La metformina è il farmaco di prima scelta per l’iperglicemia, e la sua efficacia nel ridurre la glicata ai valori target (< 7%) aumenta



di tre volte se prescritta nei primi tre mesi dalla diagnosi rispetto all'inizio posticipato a 12-23 mesi<sup>14</sup>.

Quando il valore della glicata pre-trattamento è superiore a 10%, come nello stato catabolico acuto<sup>15</sup> alla diagnosi, la riduzione della glucotossicità con insulinizzazione precoce e breve, 6-8 settimane, permette di recuperare un compenso adeguato e passare a una terapia orale che mantiene un compenso adeguato a un anno<sup>16</sup> grazie al miglioramento dell'insulino-resistenza.

Anche a questo serve l'aver validato la glicata come criterio diagnostico<sup>17</sup>. Sicuramente faremo più attenzione a questo elemento predittivo dell'assetto pro-aterogeno del diabete mellito.

## Il bisogno di intensificazione del trattamento

Alla diagnosi la riserva di secrezione insulinica del paziente è ridotta di oltre il 50%<sup>18</sup>; la progressione della malattia è talvolta percepita come "lenta", se pensiamo a unità di tempo come mesi o anni, tuttavia l'orizzonte temporale della malattia è più ristretto se teniamo conto di quei casi di pazienti che alla diagnosi presentano già complicanze in atto evidenti.

Uno studio su diabetici tipo 1, trattati con microinfusore e monitorati in continuo per la glicemia, dimostra che anche nei casi in buon compenso il tempo passato in iperglicemia supera le dieci ore al giorno<sup>19</sup>. Quanto tempo passano in iperglicemia i nostri pazienti prima della diagnosi, e quanto durante la malattia senza un intervento appropriato?

La decisione di intensificazione del trattamento, in oltre il 10% dei casi<sup>20</sup>, può essere differita nella pratica clinica per diversi motivi.

Spesso nella medicina cooperativa, modello in evoluzione nel nostro sistema di assistenza primaria (*équipes*, case della salute, ecc.), ma anche specialistica, laddove i servizi sono organizzati con più di un professionista, la non familiarità con il paziente di un altro medico può costituire una sorta di riserva mentale verso i pazienti che, solitamente o per scelta, sono "in cura a un collega", e sentiamo non "nostri", per dirla in parole povere. In molti casi la decisione di "urgenza differibile" viene posticipata all'incontro successivo.

Alle volte il paziente ritarda di portare il referto al medico, perché sottostima o non sa interpretare il risultato.

Queste condotte in termini esiti di salute espongono il paziente al rischio di eventi intercorrenti ed esiti avversi che possono essere prevenuti con un atteggiamento di sollecita e costante attenzione condiviso dal team.

## Il bisogno di progettazione ... il poco tempo

Tuttavia le nuove raccomandazioni per lo screening del diabete gestazionale<sup>21</sup> possono creare, se necessario, una suggestione che drammatizza il concetto di "urgenza relativa" per un momento topico come la nascita.

Il GDM (diabete mellito gestazionale) è una condizione paradig-

matica di disturbo transitorio del metabolismo glucidico (stesse considerazioni possono valere per l'iperglicemia iatrogena, ad esempio la terapia steroidea) che insorge in gravidanza, condizione in cui l'assetto ormonale correlato crea una situazione "diabetogena".

Il GDM è transitorio, ma condiziona da subito esiti di salute importanti (macrosomia fetale, iperinsulinizzazione fetale, tipologia del parto) per la gestante e il prodotto del concepimento, e il futuro della salute della donna e del neonato.

Spesso, però, è già diabete da subito, ci ricordano le nuove linee guida.

Nel mondo reale, con i vecchi criteri e la metodologia in due fasi, la gestante arrivava alla diagnosi dopo la 28ma settimana, e alla visita dopo la 30ma e oltre; poiché il terzo trimestre è critico per gli esiti della gravidanza, intervenire più precocemente migliorerà non solo la prognosi del parto, ma anche quella futura di madre e figlio, riducendo, si spera, l'incidenza del diabete di tipo 2.

Di fatto, oggi con una sola glicemia plasmatica  $\geq 92$  mg/dl a digiuno, o con un solo valore oltre la soglia di normalità all'OGTT (test da carico orale di glucosio)  $75$  g a  $0'$   $\geq 92$  mg/dl,  $60'$   $\geq 180$  mg/dl,  $120'$   $\geq 153$  mg/dl, si fa la diagnosi e può cominciare il trattamento. Chiaramente, problema culturale e organizzativo, l'invio al diabetologo deve essere tempestivo e l'accessibilità flessibile.

La terapia del GDM è nutrizionale nel 90% dei casi, prevede l'educazione all'automisurazione della glicemia e visite ed esami di controllo programmati, per iniziare l'insulino-trattamento se necessario il più precocemente possibile; per i controlli sono necessari ripetuti incontri.

Nel 2009 l'ISTAT riporta circa 600.000 nascite; con i nuovi criteri la stima attesa di casi di GDM è del 20%.

Dopo il parto le linee guida raccomandano uno screening selettivo per la donna con OGTT, ripetuti a 1 o 3 anni a seconda dell'esito del primo, da effettuare dopo 8-12 settimane.

Fare una stima dei volumi di prestazioni e attività correlate a questa "manovra antidiabete" è arduo, ma non è difficile immaginare i numeri che produrrà l'iniziativa.

È sicuramente un programma che può avere successo e i cui benefici saranno amplificati dal fatto che la donna è molto motivata durante la gravidanza e che, se i sanitari saranno altrettanto consapevoli del loro ruolo, potrà successivamente distribuire sulla famiglia un intervento quotidiano sullo stile di vita salutare per sé e i suoi cari.

Tuttavia, sostenere l'impatto dei nuovi casi di GDM e il carico assistenziale conseguente<sup>22</sup> richiede un'attenta organizzazione e valutazione delle risorse professionali, degli spazi temporali e fisici per le attività di educazione, delle dotazioni di presidi necessari per l'autogestione della terapia, un sistema di documenti operativi, protocolli, per la gestione dell'uniformità delle attività di assistenza e una forte integrazione multispecialistica per assicurare l'assistenza fino al parto.

Analogamente, l'introduzione di un assetto organizzato e multiprofessionale nell'assistenza di base è documentato da numerosi studi. Gli elementi di valore del modello comprendono la gestione informatizzata della cartella clinica, la distribuzione di tagliandi di

programmazione e prenotazione delle visite, insieme a specifiche raccomandazioni su particolari problemi del paziente (ad es. ipoglicemia, cura del piede, consigli sullo stile di vita).

La presenza di un coordinatore per la pianificazione delle attività, visite, esami, problemi aperti, con una periodica revisione del piano di attività/problemi aperti è un fattore di qualità che produce risultati misurabili in termini di miglioramento (ad es. % di pazienti con specifici target: pressione arteriosa [PA] < 130/80, colesterolo LDL < 100, A<sub>1c</sub> > 7%)<sup>23</sup>.

Il risultato atteso richiede un forte impegno di risorse umane, organizzate e formate per l'assistenza alla malattia cronica.

## Il bisogno di cambiare un paradigma

Poco prima della riforma sanitaria, l'ADA ha pubblicato un documento di consenso nel quale si proponeva<sup>24</sup> una sintetica riflessione sul modello assistenziale necessario per l'assistenza al malato cronico, e specificamente al diabete, offerto come paradigma, un modo di vedere il sistema.

Il documento sottolineava come, mentre nei fatti il finanziamento è in generale l'argomento di principale attualità, in effetti non ci sono evidenze che di per sé una forma di finanziamento sia migliore rispetto a un'altra per migliorare la salute, e che forse sarebbe più ragionevole pensare prima a un modello assistenziale efficiente e poi a come finanziarlo.

Di fatto negli Stati Uniti, come da noi, la tendenza è verso la de-ospedalizzazione delle cure, e la PCMH è il driver di sistema scelto, sul quale si concentrano le possibili negoziazioni sia dei finanziatori sia dei *providers*, e si prospetta il passaggio da rimborsi *fee for service* a *pay for performance*<sup>25</sup>.

Anche in Italia si sta promuovendo un processo analogo, e in alcune regioni sono già attuate forme sperimentali di remunerazione per risultati e nuovi assetti organizzativi (unità di cure primarie, ...).

L'indirizzo politico-sanitario (patto della salute) è di trapassare attività dal ricovero ordinario a quello diurno e soprattutto ambulatoriale, specialmente per alcuni DRG (*Diagnosis-Related Group*) ad alto rischio di inappropriatazza, tra cui il diabete (DRG 294-295).

Trattiamo persone, e la complessità di cura si riflette nei livelli di intensità di cura, ma anche in quelli di autonomia personale ed economica del paziente e dei servizi organizzati per le cure, siano essi specialistici o di Medicina Generale, e i risultati cui tendiamo non possono essere realizzati né dal singolo medico né dalla singola organizzazione.

## Il bisogno di condividere

La frammentazione delle cure, secondo D. Berwick, è una delle principali criticità della diseconomia del sistema sanitario USA; dopo il *disease management*, l'integrazione è proposta come una delle maggiori opportunità per i sistemi di realizzare un miglioramento, e quella tra generalisti e specialisti è un obiettivo auspicato.

*Managed care, gestione integrata, reseau des soins integres*, a seconda della latitudine, propongono un concetto per cercare di tradurre, nel mondo reale dei nostri luoghi di lavoro, il sapere medico in qualità di vita, individuale e collettiva, a costi sostenibili, e una metodologia per chiudere il gap tra ricerca e pratica clinica. Descrivono un processo pratico induttivo che tenta di coniugare le evidenze con le concrete vicende esperienziali, la relazione col singolo caso clinico, la persona e la famiglia, i colleghi e tutti coloro che sono coinvolti nell'assistenza, per ricavare principi e regole di condotta per promuovere una riflessione sui modi di formazione delle conoscenze che permettono un cambiamento di comportamenti, per realizzare risultati, attraverso l'individuazione di modalità operative di tipo strategico, spunti di riflessione motivazionali e strumenti di lavoro.

Il prodotto finale consiste nel realizzarsi di pratiche, intese come acquisizione di abilità operative o tecniche che attengono di più alla sfera del saper fare che del sapere, e comprensione, intesa come acquisizione di consapevolezza di metodi e ruoli, che in modo sequenziale producono risposte al "come si fa", le pratiche, e al "cosa significa", le conoscenze.

## Conclusioni

Tornando al titolo, "Se non ci fosse la gestione integrata ...", si tratta di trovare una risposta a bisogni diversi e di diversi attori.

Si tratta di programmare al meglio, stante le condizioni del paziente, quella strategia che nel rispetto della persona e dei suoi bisogni esprime il miglior rapporto rischio/beneficio e al minor costo in termini di assorbimento di risorse, vedendo "lungo", in termini di risparmi che non attengono solo a farmaci e presidi ma alle attività-prestazioni sanitarie che, assumendo volumi enormi, possono diventare il vero discriminante dell'uniformità dell'assistenza e dell'uguaglianza che dobbiamo tutelare.

Tenendo conto della riduzione attesa di medici, generalisti e specialisti, operatori non medici e dei blocchi di *turn over* in atto, il fattore umano professionale può diventare, nei prossimi anni, la vera criticità che farà la differenza in termini di qualità e accessibilità delle cure.

Si tratta di prendere confidenza con nuovi strumenti, il mezzo e non il fine, di comunicazione delle informazioni, tra noi e con i pazienti, che ci permetteranno di misurare e migliorare le nostre performance e i risultati di salute valorizzando la capacità di selezionare, proporre e condividere un progetto di cura e di alternarci in quei compiti di sorveglianza, per gli uni, e intervento, per gli altri, che sono necessari in malattie croniche come il diabete, che nella clinica non sono affatto quiescenti, per ridurre il tempo passato in iperglicemia e gli esiti correlati e documentare i risultati e i costi di un lavoro collettivo che aggiunge valore ai servizi.

Si tratta di raccogliere un'opportunità per avvicinarsi, nelle pratiche cliniche organizzative, attraverso il coordinamento delle cure, tra colleghi e col paziente, e sperimentare un modo per valorizzare quella componente del sistema, data per scontata, che è il lavoro delle persone, professionisti e pazienti senza i quali ogni tecnologia non avrebbe successo.

La relazione tra le persone è determinante, e gli operatori sanitari, medici e non, sono gli unici che curano questo aspetto, motivano, sostengono l'adesione, promuovono la partecipazione attiva, favoriscono e sorvegliano l'autogestione, ratificano l'autonomia.

Molti lavori in letteratura hanno analizzato il lavoro medico per confrontare l'efficacia e l'efficienza delle varie specialità/discipline, per dimostrare la non inferiorità, come tra i farmaci, ora dell'uno ora dell'altro; se è intuibile il motivo di tali lavori, è condivisibile che, spesso è impossibile separare, e non vanno disgiunte le attività dei vari attori nel *continuum* che è il processo di cura<sup>26</sup>. I risultati di salute non possono essere che quelli prodotti da una partecipazione cooperativa tra professionisti sanitari, generalisti e specialisti, medici e non con i pazienti e i loro familiari. *Se non ci fosse la Gl ...* bisognerebbe cercare un modello per l'assistenza, con lo scopo di migliorare l'efficienza distributiva delle attività sanitarie e l'adesione ai programmi di cura per modificare gli esiti di salute nella pratica clinica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> <http://www.pcpcc.net/joint-principles>
- <sup>2</sup> Medea G. *Regioni Italiane e gestione integrata dal diabete*. MeDia 2010;10:102-4.
- <sup>3</sup> Ozzello A. *I fondamentali della gestione integrate. La gestione integrata del diabete mellito*. MeDia 2009;9:107-14.
- <sup>4</sup> National Burden of Disease Studies. *A Practical Guide*. Geneva: WHO 2001.
- <sup>5</sup> Narayan KMV, Boyle JP, Geiss LS, et al. *Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden U.S., 2005-2050*. Diabetes Care 2006;29:2114-6.
- <sup>6</sup> Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet 2005;365:1333-46.
- <sup>7</sup> Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al.; On behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management*. Int J Clin Pract 2005;59:1345-55.
- <sup>8</sup> Giorda C, Petrelli A, Gnani R. *The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study*. Diabet Med 2006;23:377-83.
- <sup>9</sup> *Nuovo Patto della salute 2010-12*. [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it).
- <sup>10</sup> Garfield SA, Malozowski S, Chin MH, et al.; Diabetes Mellitus Interagency Coordinating Committee (DIMCC) Translation Conference Working Group. *Considerations for diabetes translational research in real-world settings*. Diabetes Care 2003;26:2670-4.
- <sup>11</sup> Zhang X, Geiss LS, Cheng YJ, et al. *The missed patient with diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1748-53.
- <sup>12</sup> Buse BJ, Caprio S, Cefalù WT, et al. *Qual è la definizione di cura del diabete?* Diabetes Care Ed. Italiana 2010;38:59-61.
- <sup>13</sup> Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study*. JAMA 2003;290:2159-67.
- <sup>14</sup> Nichols GA, Conner C, Brown JB. *Initial nonadherence, primary failure and therapeutic success of metformin monotherapy in clinical practice*. Curr Med Res Opin 2010;26:2127-35.
- <sup>15</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy*. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- <sup>16</sup> Pergolizzi E, Gaia D, Gennari P, et al. *Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico: follow-up a 1 anno*. AMD 2010;13:32-5.
- <sup>17</sup> Associazione medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Torino: Infomedica 2010.
- <sup>18</sup> DeFronzo RA. *Advancing diabetes care with incretin-based therapies: a clinical practice assessment CME*. [www.medscape.org](http://www.medscape.org).
- <sup>19</sup> Kowalski AJ. *Can we really close the loop? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to a better diabetes outcomes*. Diabetes Technol Ther 2009;11:13-9.
- <sup>20</sup> Parnes B, Niebauer L, Holcomb S, et al. *Provider deferred decisions on hemoglobin A1c results: a report from the Colorado Research Network (CaReNet) and the High Plains Research Network (HPRN)*. J Am Board Fam Med 2006;19:20-3.
- <sup>21</sup> Mannino D, Lapolla A. *Conferenza nazionale di consenso per raccomandazioni e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM)*. AMD 2010;13:65-6.
- <sup>22</sup> Ozzello A, Gaia D, Pergolizzi E, et al. *"Curare il sistema" per curare le persone con il diabete*. GIDM 2009;29:3-9.
- <sup>23</sup> Peterson KA, Radosevich DM, O'Connor PJ, et al. *Improving diabetes care in practice*. Diabetes Care 2008;31:2238-43.
- <sup>24</sup> Kahan R, Anderson JE. *Improving diabetes care: the model for health care reform*. Diabetes Care 2009; 32, 6:1115-19.
- <sup>25</sup> Lester H, Schmittiel J, Selby J, et al. *The impact of removing financial incentives from clinical quality indicators: longitudinal analysis of four Kaiser Permanente indicators*. BMJ 2010;340:c1898.
- <sup>26</sup> Aron D, Pogach L. *Specialists versus generalists in the era of pay for performance: "a plague o' both your houses!"*. Qual Saf Health Care 2007;16:3-5.

# DÉCOR

## *(Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research)*

### Audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale. Un abstract di alcuni dati finali

#### Riassunto

Lo studio osservazionale, longitudinale, multicentrico DÉCOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*) ha come obiettivo principale il verificare se un gruppo di pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) assistiti, nella pratica della Medicina Generale da medici di medicina generale (MMG) coinvolti in un programma di audit, migliora il controllo glicometabolico, i valori pressori e il follow-up della malattia.

Presentiamo, ora, un abstract di alcuni dei molteplici dati finali ottenuti e li confrontiamo con quanto pubblicato nel V Report Health Search (HS) e negli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD).

Lo studio DÉCOR, durato dal dicembre 2006 al dicembre 2009, ha visto la partecipazione di 200 MMG che hanno reclutato una popolazione di ben 6159 (età media + DS: 68 + 10,3) soggetti con DMT2.

Facendo riferimento alla percentuale dei pazienti con DMT2 a target per la variabile HbA<sub>1c</sub>, possiamo affermare una sostanziale similarità dei dati (50,21% DÉCOR, 57,5% HS e 47,9% AMD). Circa la variabile target pressione arteriosa, l'andamento della percentuale a target è stata significativamente migliore per DÉCOR (44,17%), rispetto a HS (33,3%) e a AMD (38,9%). Anche per la variabile percentuale dei pazienti con DMT2 con colesterolo-LDL a target i dati DÉCOR (47,4%) sono significativamente migliori quando comparati a quelli di HS (31,4%) e AMD (39,6%).

La comparazione dei dati finali DÉCOR con quanto pubblicato dai due Report di riferimento, HS e AMD, rimarca come i MMG DÉCOR abbiano intrapreso con successo e determinazione l'approccio "globale" a 360° della malattia diabetica.

#### Introduzione

L'obiettivo principale dello studio osservazionale, longitudinale, multicentrico DÉCOR è il verificare se un gruppo di soggetti con DMT2 assistiti, nella normale pratica clinica della Medicina Generale, da MMG coinvolti in un programma di audit, migliora, o almeno mantiene, il controllo glicometabolico, il raggiungimento dei target pressori e il raccomandato follow-up della malattia cronica.

Molto semplicemente, lo specifico programma di audit prevedeva la possibilità, per ciascun MMG, di analizzare, per i propri DMT2 reclutati, periodici report basati su indicatori di processo e di esito.

Gli obiettivi secondari dello studio sono quelli di valutare, nella coorte dei soggetti con DMT2 reclutati:

- le variazioni, rispetto al basale, del profilo lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo-HDL [lipoproteine ad alta densità] e colesterolo-LDL [lipoproteine a bassa densità]);
- l'appropriato uso dei farmaci antidiabetici orali;
- l'incidenza delle complicanze macroangiopatiche (infarto miocardico, angina pectoris, *stroke*, attacco ischemico transitorio, ecc.);

Marco Passamonti  
Gerardo Medea  
Giampiero Mazzaglia\*  
Umberto Valentini\*\*  
Patrizia Di Blasi\*\*\*

Medico di Medicina Generale,  
Area Metabolica SIMG;

\* Responsabile Servizi Epidemiologici  
Health Search - SIMG;

\*\* Responsabile U.O. Diabetologia,  
Spedali Civili, Brescia, AMD;

\*\*\* Sviluppo Medico GSK

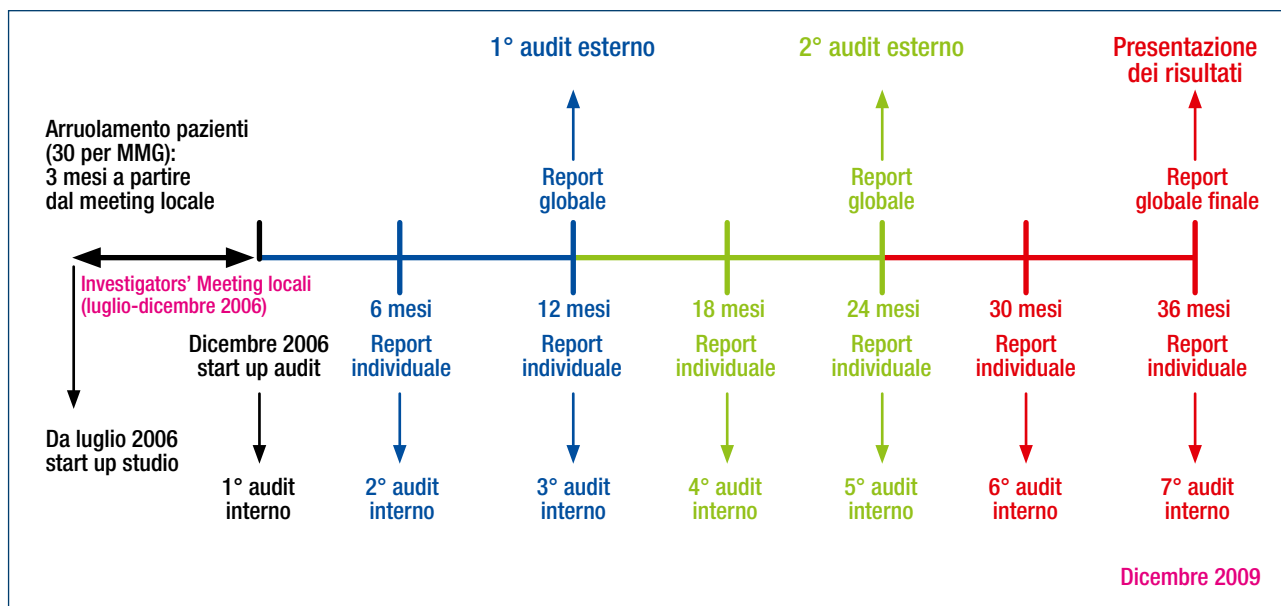
#### PAROLE CHIAVE

Medicina Generale •  
Diabete mellito tipo 2 • Audit •  
Governo Clinico

#### CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI  
mpassam@alice.it





**Figura 1.**  
DÉCOR: disegno dello studio.

- la comparsa di micro-macroalbuminuria;
- l'andamento della necessità di ricoveri ospedalieri per qualunque causa;
- lo sviluppo di insufficienza renale cronica;
- la diagnosi di neoplasie maligne;
- la prevalenza delle consulenze diabetologiche in relazione all'entità del compenso glicometabolico ed eventuale presenza di complicanze cardio-cerebrovascolari.

In questa occasione ci limitiamo a presentare un abstract di alcuni dei molteplici dati finali ottenuti e li confronteremo con quanto pubblicato nel V Report Health Search (Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale), anni 2007-2008, e dagli Annali AMD (Associazione Medici Diabetologi). Lo studio DÉCOR, iniziato nel dicembre 2006, è terminato il mese di dicembre 2009. La Figura 1 ne mostra il disegno.

## Materiali e metodi

I 200 MMG coinvolti nello studio presentano una distribuzione territoriale esaustiva perché comprendente tutte regioni. Facendo esclusivamente riferimento ai dati finali (dicembre 2009), il numero dei soggetti con DMT2 reclutati è stato 6159 (età media  $\pm$  DS: 68  $\pm$  10,3, maschi/femmine 3166/2993), il 63,8% dei quali aveva un'età > 65 anni.

## Estrema sintesi dei risultati

Come precedentemente espresso, ci limitiamo, in questo contesto, a presentare un'estrema sintesi dei risultati finali. La Tabella I mostra le principali caratteristiche cliniche dei soggetti con DMT2 partecipanti allo studio. La Tabella II rivela la di-

**Tabella I.** Principali caratteristiche cliniche dei soggetti con DMT2 partecipanti allo studio.

|                               | FINALE<br>N = 6159 |
|-------------------------------|--------------------|
| Media (DS) BMI                | 28,9 (4,1)         |
| Media (DS) PAS                | 134,9 (14,6)       |
| Media (DS) PAD                | 77,4 (8,1)         |
| Media (DS) glicemia a digiuno | 143,9 (37,5)       |
| Media (DS) HbA <sub>1c</sub>  | 7,2 (1,3)          |
| Media (DS) colesterolo totale | 183,8 (37,7)       |
| Media (DS) colesterolo-LDL    | 106,9 (33,7)       |
| Media (DS) colesterolo-HDL    | 49,6 (12,9)        |
| Media (DS) trigliceridi       | 143,7 (79,6)       |

istribuzione percentuale del tipo di trattamento farmacologico ipoglicemizzante in atto nei soggetti con DMT2 reclutati in DÉCOR. In Tabella III si evidenzia l'uso, con obiettivo prevenzione cardiovascolare secondaria, dei farmaci antiaggreganti piastrinici, nitrati, statine e antiaritmici. La Tabella IV è una ricca ed esaustiva presentazione dei risultati relativa agli indicatori di esito intermedio.

## Confronto dei dati

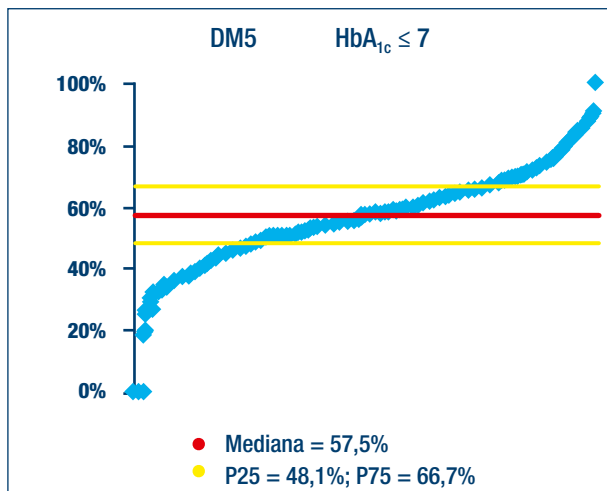
Se confrontiamo i dati del rapporto finale DÉCOR relativi alla percentuale dei soggetti con DMT2 a target per la variabile emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) rispetto a quanto pubblicato nei report di Health Search e AMD (Figg. 2, 3 rispettivamente, sottolineando,

**Tabella II.** Distribuzione percentuale del tipo di trattamento farmacologico ipoglicemizzante in atto nei soggetti con DMT2 reclutati in DÉCOR.

| USO DI FARMACI                           | FINALE<br>N = 6159<br>% SU TOTALE |
|--|-----------------------------------|
| % pazienti senza farmaci antidiabetici   | 18,92%                            |
| % pazienti con metformina                | 50,11%                            |
| % pazienti con sulfaniluree              | 23,72%                            |
| % pazienti con metformina + sulfaniluree | 19,53%                            |
| % pazienti con acarbose                  | 1,04%                             |
| % pazienti con glitazoni                 | 3,73%                             |
| % pazienti con metformina + glitazoni    | 1,98%                             |
| % pazienti con glinidi                   | 9,71%                             |
| % pazienti con insulina                  | 14,21%                            |

**Tabella III.** Uso dei farmaci antiaggreganti piastrinici, nitrati, statine e antiaritmici con obiettivo prevenzione cardiovascolare secondaria.

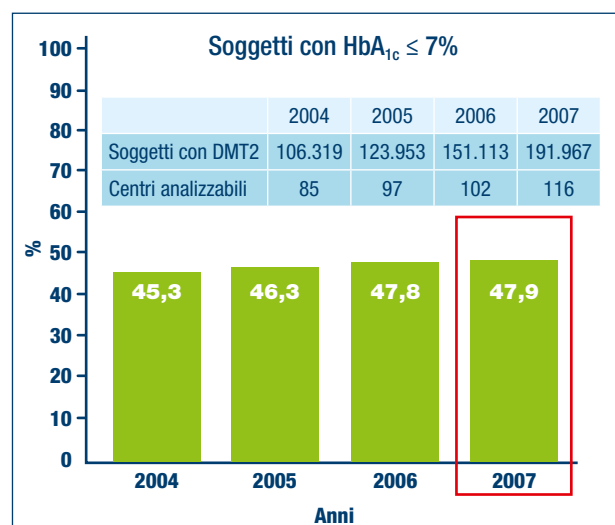
| FARMACI          | FINALE<br>N = 6159<br>% SU TOTALE |
|------------------|-----------------------------------|
| Iperensione e CV | 75,7                              |
| Antiaggreganti   | 49,4                              |
| Nitrati          | 7,9                               |
| Statine          | 49,1                              |
| Antiaritmici     | 2,5                               |



**Figura 2.** Indicatori di esito intermedio. V Report Health Search - Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale - Anni 2007/2008.

**Tabella IV.** Presentazione dei risultati relativa agli indicatori di esito intermedio.

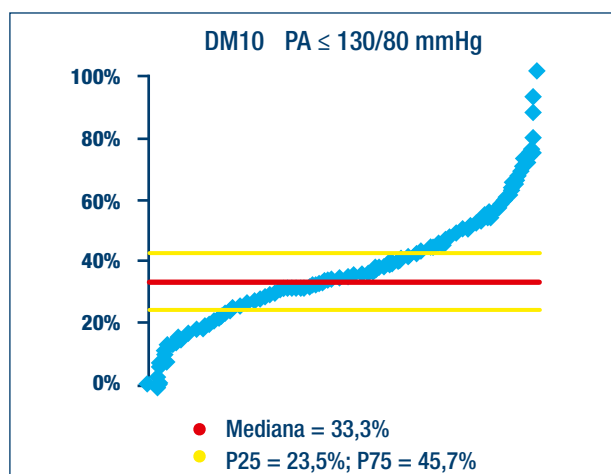
| INDICATORI DI ESITO INTERMEDIO  | FINALE<br>N = 6159<br>% SU TOTALE<br>(N. PAZIENTI) |
|---|--|
| % pazienti con BMI < 27   | 31,8% (762)  |
| % pazienti con BMI > 30   | 41,49% (994)                                       |
| Media HbA <sub>1c</sub>   | 7,25 (4176)  |
| Media PA  | 134,61 (2873)                                      |
| Media PA  | 77,25 (2870)                                       |
| % pazienti con HbA <sub>1c</sub> < 7  | 50,21% (2062)                                      |
| % pazienti con HbA <sub>1c</sub> ≥ 7  | 49,79% (2045)                                      |
| % pazienti con PA ≤ 130/80  | 44,17% (1181)                                      |
| % pazienti con PA > 130/80  | 15,48% (414)                                       |
| % pazienti con PA > 140/90  | 42,97% (1149)                                      |
| % pazienti con LDL < 100 (ultimi 13 mesi)   | 47,4% (1402)                                       |
| % pazienti con LDL ≥ 100 (ultimi 13 mesi)   | 52,6% (1556)                                       |
| % pazienti con LDL ≥ 100 non trattati con ipolipidemizzanti   | 0% (0)   |
| % pazienti con microalbuminuria > 30 e/o proteinuria (ultimi 13 mesi)                               | 18,84% (207)                                       |
| % pazienti con microalbuminuria > 30 e/o proteinuria e in terapia con ACE o sartani (ultimi 6 mesi) | 23,22% (926)                                       |
| % pazienti con almeno 1 ricovero negli ultimi 12 mesi   | 9,63% (593)  |
| % pazienti con nuovi eventi cardiovascolari/ultimo anno   | 0% (0)   |



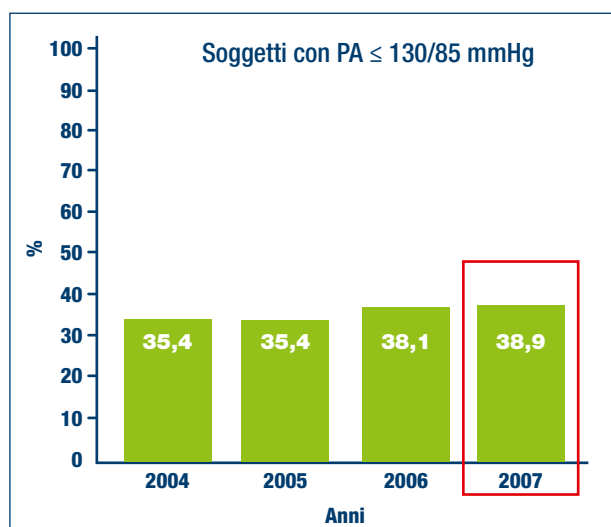
**Figura 3.** Indicatori di esito intermedio. Annali AMD 2009.

però, che il target è stato di  $HbA_{1c} < 7\%$  per DÉCOR e  $\leq 7\%$  per le altre due pubblicazioni), possiamo affermare una relativa similarità della percentuale dei DMT2 a target  $HbA_{1c}$  (50,21% DÉCOR, 57,5 Health Search e 47,9% AMD).

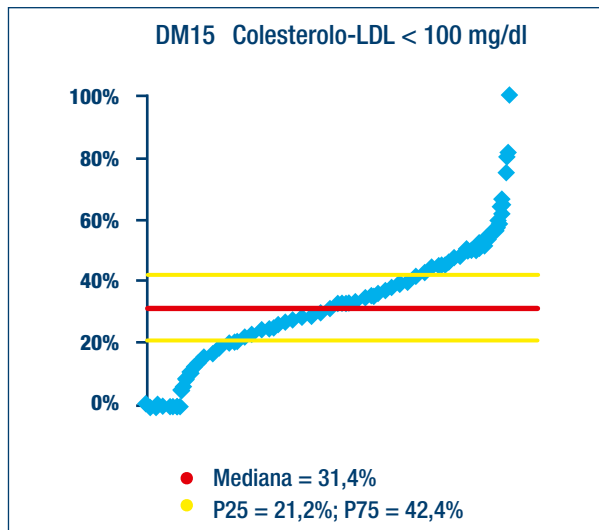
In riferimento alla variabile target pressione arteriosa ( $\leq 130/80$  mmHg), l'andamento della percentuale a goal ha avuto la seguente distribuzione: finale DÉCOR 44,17%, 33,3% Health Search (Fig. 4) e 38,9% AMD (Fig. 5, target pressorio  $\leq 130/85$ ). Ultima variabile a confronto è la percentuale dei DMT2 con colesterolo-LDL a target ( $< 100$  mg/dl). Queste le rispettive percentuali a target: DÉCOR 47,4%, Health Search 31,4% (Fig. 6) e AMD 39,6% (Fig. 7, target  $\leq 100$  mg/dl).



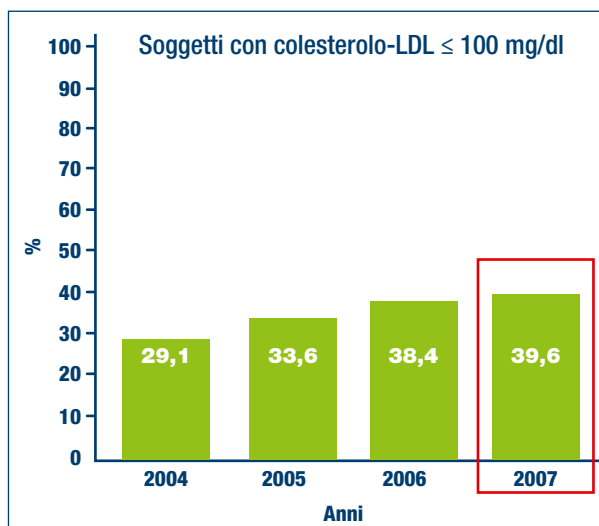
**Figura 4.** Indicatori di esito intermedio. V Report Health Search - Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale - Anni 2007/2008.



**Figura 5.** Indicatori di esito intermedio. Annali AMD 2009.



**Figura 6.** Indicatori di esito intermedio. V Report Health Search - Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale - Anni 2007/2008.



**Figura 7.** Indicatori di esito intermedio. Annali AMD 2009.

## Conclusioni

Abbiamo volutamente presentato questi risultati, lasciando a una successiva pubblicazione la descrizione del confronto dei dati finali DÉCOR rispetto al basale.

La comparazione con quanto pubblicato dai due report di riferimento, Health Search e AMD, fa emergere come i MMG partecipanti allo studio DÉCOR abbiano confermato la lusinghiera percentuale di DMT2 a target per l'indicatore  $HbA_{1c}$ . Emerge inoltre con forza il significativo aumento del valore percentuale a target rispetto ai citati report, sia per l'indicatore

pressione arteriosa sia per l'indicatore colesterolo-LDL. Questo aspetto rimarca, come caldeggiato dai molteplici studi nella letteratura internazionale in merito, come i MMG DÉCOR abbiano recepito e intrapreso con successo e determinazione, nella loro pratica clinica quotidiana, superando la cosiddetta *clinical inertia* terapeutica, un approccio "globale" a 360° della malattia diabetica non limitandosi al controllo/miglioramento dell'importantissimo parametro HbA<sub>1c</sub> e glicemia, ma comprendendo anche le diverse componenti del rischio cardio-cerebrovascolare, consentendo di agire compiutamente in termini di prevenzione al fine di migliorare l'impatto sull'aspettativa di vita e sulla sua qualità dei pazienti con DMT2.

### Bibliografia di riferimento

- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Torino: Infomedica 2010.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2010*. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61.
- Health Search. Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. *V Report Health Search. Anni 2007/2008*. <http://www.health-search.it>
- Associazione Medici Diabetologi (AMD). *Annali AMD 2009. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007)*. [http://www.infodiabetes.it/files/2009\\_annali\\_AMD\\_ita.pdf](http://www.infodiabetes.it/files/2009_annali_AMD_ita.pdf)



## Studio QUASAR

### Studio della correlazione tra aspetti strutturali/organizzativi, misure di processo e risultati dell'assistenza diabetologica

**Umberto Valentini**  
**Marco Passamonti\***

Responsabile U.O. di Diabetologia,  
Spedali Civili, Brescia;  
Associazione Medici Diabetologi;  
\* Area Metabolica, SIMG

#### PAROLE CHIAVE

Diabete tipo 2 • Qualità della cura •  
Eventi cardiovascolari •  
Score predittivo • Indicatori  
di processo e di esito

#### CORRISPONDENZA

UMBERTO VALENTINI  
umberto.valentini@spedalicivili.brescia.it

#### Riassunto

QUASAR è uno studio osservazionale longitudinale progettato e realizzato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) in collaborazione con il Centro Mario Negri Sud, con il supporto non condizionante di GlaxoSmithKline. Scopo dello studio è valutare in una popolazione di diabetici di tipo 2 le relazioni che esistono fra misure di struttura, processo ed outcome (intermedi e a lungo termine), complicanze micro- e macrovascolari; la qualità dell'assistenza è stata espressa con uno "score". Lo studio condotto presso i Servizi di Diabetologia nazionali, è iniziato nel 2006 e terminerà nel 2012.

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

1. tracciare un quadro delle caratteristiche strutturali ed organizzative dei Servizi di Diabetologia;
2. descrivere il livello di variabilità nell'uso di procedure per lo screening delle complicanze macrovascolari;
3. valutare quali indicatori, di struttura e di processo, siano in grado di predire i più importanti outcome intermedi, comprendenti il controllo metabolico, i livelli pressori e lipidici, l'escrezione proteica urinaria;
4. sviluppare uno score di qualità dell'assistenza in grado di predire lo sviluppo a lungo termine delle più importanti complicanze macrovascolari calcolato utilizzando indicatori di processo e di esito intermedio.

Il file Dati AMD ha permesso di calcolare: indicatori di struttura (carico di lavoro); indicatori di processo (procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche); indicatori di esito o outcome (a breve termine come i livelli di emoglobina glicata, pressione arteriosa o colesterolemia; a lungo termine come insorgenza di retinopatia, nefropatia, eventi cardiovascolari, ...).

Lo score è stato calcolato usando gli indicatori di processo, struttura ed esito intermedio; il valore è compreso tra 0 e 40; sono stati reclutati 5181 diabetici di tipo 2, di cui 477 (9,2%) hanno sviluppato un evento cardiovascolare (mediana dopo 28 mesi di follow-up); l'incidenza degli eventi cardiovascolari (per 1000 persone-anno) è stata di 62,4 nei pazienti con uno score < 15; 41,0 in quelli con uno score compreso tra 20 e 25, e 36,7 in quelli con uno score > 25.

L'analisi statistica multilivello, corretta per età, sesso, BMI, durata della malattia, fumo, pregresso evento cardiovascolare, dimostra che il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare o un successivo evento era dell'84% maggiore nei pazienti con uno score < 15 (IRR = 1,84; 95% CI 1,29-2,62), e del 17% maggiore nei pazienti con uno score compreso tra 15 e 25 (IRR = 1,17; 95% CI 0,93-1,49), rispetto a quelli in cui lo score è risultato > 25.

Lo studio Quasar documenta una stretta relazione tra la qualità dell'assistenza alla persona con diabete e le complicanze croniche; lo score usato permette in modo semplice di monitorare la qualità dell'assistenza e confrontare tra loro le performance dei diversi centri.

#### Introduzione

Le complicanze macrovascolari rappresentano la causa più importante di morbidità e mortalità legate al diabete di tipo 2. Diversi studi hanno documentato come la percentuale di soggetti

con inadeguato controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare sia ancora molto elevata. È quindi ipotizzabile che una quota importante delle complicanze macrovascolari potrebbe essere evitata rendendo la cura erogata più omogenea e più vicina agli standard raccomandati.

Per misurare e monitorare la qualità della cura sono stati sviluppati molti indicatori che prendono in considerazione l'esecuzione o meno di una serie di esami laboratoristici o clinici (dosaggio dell'emoglobina glicata, del profilo lipidico, della microalbuminuria, misura della pressione arteriosa, l'esame del fondo dell'occhio, l'elettrocardiogramma, ...).

Il monitoraggio di questi parametri è di importanza fondamentale, ma di per sé non offre la garanzia che, di fronte a un valore elevato, vengano messe in atto le adeguate misure correttive. L'uso di questi indicatori, tuttavia, non permette una corretta valutazione di quei casi in cui il parametro non è stato rilevato. Inoltre, i valori effettivamente raggiunti potrebbero non essere adeguati nonostante siano state messe in atto tutte le strategie terapeutiche necessarie. Pertanto, non è a tutt'oggi chiaro quali caratteristiche strutturali, organizzative e procedurali siano più importanti nel definire la qualità della cura, in quanto direttamente correlate ai risultati clinici ottenuti.

L'AMD ha messo a punto un sistema di indicatori per promuovere l'incremento della qualità dell'assistenza, attraverso l'individuazione e la diffusione di "modelli assistenziali di riferimento" che, nel rispetto delle variegate realtà regionali presenti su tutto il territorio nazionale, siano in grado di dare un'indicazione dei "livelli minimi di qualità" auspicabili.

L'utilizzazione del sistema degli indicatori e del file dati a esso correlato è destinato a promuovere una maggiore standardizzazione delle procedure assistenziali e a rappresentare uno strumento imprescindibile di progressivo e crescente sviluppo di una modalità sistematica di revisione e (auto)valutazione della pratica clinica e di applicazione dei livelli essenziali di assistenza. La rete dei centri affiliati AMD che utilizzano questo sistema può rappresentare inoltre una fonte importante di dati clinici ed epidemiologici; lo studio QUASAR (*Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients*) rappresenta proprio il primo esempio di ricerca epidemiologica che fa riferimento a questo sistema per la raccolta dei dati.

QUASAR è uno studio osservazionale longitudinale progettato e realizzato da AMD in collaborazione con il Centro Mario Negri Sud e sostenuto in modo incondizionato dall'azienda farmaceutica GlaxoSmithKline; è condotto presso i servizi di diabetologia nazionali e consente di esplorare in modo approfondito i rapporti che esistono tra misure di struttura, processo e outcome (intermedi e a lungo termine), tenendo in dovuta considerazione le caratteristiche degli assistiti. Lo studio è iniziato nel 2006 e terminerà nel 2012.

## Obiettivi dello studio

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

1. tracciare un quadro delle caratteristiche strutturali e organizzative dei servizi di diabetologia;

2. descrivere il livello di variabilità nell'uso di procedure per lo screening delle complicanze macrovascolari;
3. valutare quali indicatori, di struttura e di processo, siano in grado di predire i più importanti outcome intermedi, comprendenti il controllo metabolico, i livelli pressori e lipidici, l'escrezione proteica urinaria;
4. sviluppare uno *score* di qualità dell'assistenza in grado di predire lo sviluppo a lungo termine delle più importanti complicanze macrovascolari calcolato utilizzando indicatori di processo e di esito intermedio

Grazie al sistema degli indicatori di qualità e del file dati clinici messi a punto dall'AMD, si raccolgono i dati socio-demografici per tracciare un quadro delle caratteristiche strutturali e organizzative dei servizi di diabetologia, per descrivere il livello di variabilità nell'uso di procedure per lo screening delle complicanze micro- e macrovascolari, per valutare quali indicatori, di struttura e di processo, siano in grado di predire i più importanti outcome intermedi, comprendenti il controllo metabolico, i livelli pressori e lipidici, l'escrezione proteica urinaria.

Il file dati clinici consente di aggiornare automaticamente e conseguentemente di misurare 3 tipologie di "indicatori di qualità":

- indicatori di struttura: carico di lavoro;
- indicatori di processo: procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche messe in atto (ad es. frequenza dei prelievi per la misurazione dell'emoglobina glicata, della microalbuminuria, dell'esame del *fundus oculi*, ecc.);
- indicatori di esito o outcome: parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute dei pazienti, a breve termine (ad es. livelli di emoglobina glicata, pressione arteriosa o colesterolemia, ...) o a lungo termine (insorgenza di retinopatia, nefropatia, eventi cardiovascolari, ...).

## Materiali e metodi

Centri partecipanti: 78.

Pazienti arruolati: 6702.

Periodo dell'arruolamento: 1° gennaio 2006 - 28 dicembre 2006.

Pazienti con prelievi centralizzati: 5816.

Pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2, di entrambi i sessi e di età  $\geq 18$  anni, a prescindere dalla durata della malattia e dal tipo di trattamento, che diano sufficienti garanzie di continuare a farsi seguire presso la struttura. Sono stati arruolati sia pazienti che non presentino complicanze macrovascolari, sia pazienti che abbiano già avuto un evento maggiore. I pazienti eleggibili che sceglieranno di aderire allo studio dovranno firmare il consenso informato.

La disponibilità da parte dei centri di un archivio computerizzato (e costantemente aggiornato) che permetta l'estrazione del file dati AMD rappresenterà un requisito indispensabile per la partecipazione allo studio.

## Analisi dei dati

Sono state usate tecniche di regressione logistica multilivello per valutare:

- la variabilità degli aspetti strutturali e organizzativi tra i diversi centri;

- la correlazione tra misure di struttura e processo con gli outcome intermedi;
- la possibilità di costruire uno “score di qualità dell’assistenza” in grado di predire lo sviluppo delle complicanze vascolari maggiori.

### Indicatori di struttura

#### Personale

- Numero totale medici.
- Numero totale infermieri.
- Presenza di dietista, podologo e psicologo.

#### Sede

- Tipologia di struttura.

#### Attività

- Presenza di ambulatori dedicati alla cura delle complicanze cardiovascolari, nefropatia e del piede diabetico.
- Organizzazione di gruppi educativi.
- Possibilità di testare *on desk* l’emoglobina glicata e la microalbuminuria.
- Presenza di un laboratorio analisi interno.
- Gestione integrata con la medicina generale.
- Possibilità di ricovero.

### Indicatori di processo

- Soggetti a cui è stata eseguita almeno una determinazione di emoglobina glicata.
- Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico.
- Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa.
- Soggetti monitorati per nefropatia.
- Soggetti monitorati per il piede.

### Indicatori di outcome intermedio

- Soggetti con emoglobina glicata  $\leq 7,0\%$ .
- Soggetti con pressione arteriosa  $\leq 130/85$  mmHg.
- Soggetti con colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità)  $< 100$  mg/dl.
- Soggetti con ACR (*Albumin/Creatinine Ratio*)  $< 30$  mg/g.

## Risultati al 2008

Lo score è stato calcolato usando gli indicatori di processo, struttura ed esito intermedio; il valore è compreso tra 0 e 40; sono stati reclutati 5181 diabetici di tipo 2, di cui 477 (9,2%) hanno sviluppato un evento cardiovascolare (mediana dopo 28 mesi di follow-up); l’incidenza degli eventi cardiovascolari per 1000 persone-anno è stata di 62,4 nei pazienti con uno score  $< 15$ ; 41,0 in quelli con uno score compreso tra 20 e 25, e 36,7 in quelli con uno score  $> 25$ .

L’analisi statistica multilivello, corretta per l’età, sesso, indice di massa corporea, durata della malattia, fumo, pregresso evento cardiovascolare, dimostra che il rischio di sviluppare un *primo* evento cardiovascolare o un successivo evento era dell’84% maggiore nei pazienti con uno score  $< 15$  (IRR [*Incidence Rate Ratio*] = 1,84; 95% CI 1,29-2,62) e del 17% maggiore nei pazienti con uno score compreso tra 15 e 25 (IRR = 1,17; 95% CI 0,93-1,49), rispetto a quelli in cui lo score è risultato  $> 25$ .

## Considerazioni sui risultati intermedi dello studio

Gli indicatori di processo sono poco influenzati dalla maggior parte degli aspetti strutturali studiati. Le sole eccezioni sono rappresentate da una probabilità di monitoraggio dell’emoglobina glicata quasi 4 volte maggiore nei centri in cui era disponibile un dietista nello staff, una probabilità di monitoraggio della frequenza respiratoria (FR) più bassa del 92% nei centri con 1-2 medici rispetto a quelli con più di 4 medici, e una probabilità oltre 5 volte maggiore di monitoraggio della FR in presenza di gestione integrata.

In generale, la probabilità di ricevere le procedure di monitoraggio è risultata più legata alle caratteristiche dei pazienti che a quelle strutturali, in particolare alla presenza di dislipidemia.

Al contrario degli indicatori di processo, il livello di complessità organizzativa dei centri, ma non gli altri indicatori di struttura considerati, era associato ad alcuni outcome. In particolare, i soggetti seguiti in strutture complesse avevano maggiore probabilità di presentare livelli di emoglobina glicata  $\leq 7\%$  e pressione arteriosa  $\leq 130/85$  mmHg rispetto a strutture semplici/ambulatoriali.

I risultati ottenuti ad oggi dallo studio QUASAR (data prevista per la fine studio: giugno 2012) ci mostra come una larga proporzione di pazienti seguiti nei servizi di diabetologia non raggiunga i target desiderati.

Nessuno dei singoli indicatori di struttura valutati sembra essere correlato con gli outcome, tuttavia la complessità organizzativa dei centri sembra essere correlata con il raggiungimento dei target di emoglobina glicata e pressione arteriosa, più probabile nelle strutture complesse che in quelle semplici e ambulatoriali. Nessun indicatore di processo si è associato al suo corrispondente outcome intermedio.

Gli outcome intermedi sembrano essere più fortemente correlati dalle caratteristiche dei pazienti rispetto a tutte le altre variabili di struttura e di processo esaminate. In particolare, il sesso, la durata del diabete, l’età e la presenza di altri fattori di rischio (ipertensione e/o dislipidemia) sono le caratteristiche dei pazienti che maggiormente influiscono sulla probabilità di raggiungere il target.

Alla luce dei risultati dei nuovi trial (ACCORD [*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*], ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*], VADT [*Veterans Affairs Diabetes Trial*], UKPDS [*UK Prospective Diabetes Study*] post-trial), il raggiungimento precoce del target metabolico potrebbe rappresentare un indicatore particolarmente importante di adeguata qualità dell’assistenza diabetologica.

### Comitato scientifico

Antonio Nicolucci, Antonio Ceriello, Marco Comaschi, Carlo Coscilli, Domenico Cucinotta, Salvatore De Cosmo, Maria Chiara Rossi, Umberto Valentini, Giacomo Vespasiani, Patrizia Di Blasi, Francesco Bamfi.

### Supporto economico

GlaxoSmithKline.

## Bibliografia di riferimento

- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al.; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. *Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:57-65.
- EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. *Final report European Core Indicators in Diabetes project*. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2005/action1/docs/action1\\_2005\\_frep\\_11\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf)
- Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, et al. *The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic*. Diabetes Care 2001;24:1815-20.
- Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, et al. *Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results*. Ann Intern Med 2002;136:111-21.
- Hayward RA. *All-or-nothing treatment targets make bad performance measures*. Am J Manag Care 2007;13:126-8.
- Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, et al. *Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels*. JAMA 2000;284:1670-6.
- Kaplan SH, Griffith JL, Price LL, et al. *Improving the reliability of physician performance assessment: identifying the "physician effect" on quality and creating composite measures*. Med Care 2009;47:378-87.
- Kerr EA, Krein SL, Vijan S, et al. *Avoiding pitfalls in chronic disease quality measurement: a case for the next generation of technical quality measures*. Am J Manag Care 2001;7:1033-43.
- Kerr EA, Smith DM, Hogan MM, et al. *Building a better quality measure: are some patients with 'poor quality' actually getting good care?* Med Care 2003;41:1173-82.
- King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. *Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries*. Int J Qual Health Care 2006;18(Suppl.1):26-30.
- Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, et al.; on behalf of AMD-Annals Study Group. *Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative*. Diabet Med 2010;27:1041-8.
- Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al.; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. *Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics*. Diabetes Care 2008;31:2166-8.
- Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. *A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s*. Ann Intern Med 2002;136:565-74.
- Smith JJ. *NCQA/HEDIS guidelines for diabetes*. Manag Care 2001;10(Suppl.2):3-5.
- Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London: SAGE Publications 1999.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.



## L'ambulatorio dedicato ai diabetici in una medicina di gruppo

Franco Cavallaro  
Chiara Tresso  
Giorgio Marchioro  
Medici di Medicina Generale

### PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Medicina di gruppo •  
Ambulatorio dedicato • Medicina  
di iniziativa • Gestione integrata

### CORRISPONDENZA

CHIARA TRESSO  
chiara.tresso@ulss4.veneto.it

### Riassunto

La prevalenza e la rilevanza del diabete sono in aumento costante. Lavorare in medicina di gruppo ci ha permesso di progettare e realizzare un ambulatorio dedicato ai pazienti diabetici, grazie anche alla presenza in studio della infermiera professionale. Alla luce dei dati analizzati dopo due anni di lavoro, ci sembra che questo modello di medicina di iniziativa possa rispondere adeguatamente alle problematiche della gestione di una cronicità come il diabete.

### Introduzione: la medicina di gruppo

Formatasi nel 2004, la medicina di gruppo "MEDICI INSIEME MALO" è costituita da tre medici di medicina generale (MMG) e si avvale dell'ausilio di una collaboratrice di studio e di una infermiera professionale, per 21 ore alla settimana ciascuna.

Opera a Malo, paese di 14.000 abitanti che fa parte dell'Asl 4 di Thiene (Vicenza).

Lo studio è aperto dal lunedì al venerdì, dalle 8,00 alle 12,30 e dalle 15,30 alle 19,00.

L'organizzazione del lavoro prevede che l'accesso all'ambulatorio avvenga su prenotazione tramite il servizio di segreteria; le visite sono prenotate ogni 10 minuti.

La segretaria gestisce inoltre il servizio "Ripetizione ricette continuative", che prevede la prenotazione su diversi canali: fax, e-mail, segreteria telefonica dedicata con preselezione di un codice numerico, direttamente in studio presso la segretaria, e la consegna ai pazienti dal giorno successivo alla prenotazione.

Nello studio vi sono 5 PC in rete locale cablata: uno per ciascun medico, uno (il server locale) in segreteria e uno per l'infermiera. Il software di gestione è latros XP.

### Ambulatorio dedicato ai diabetici

Nessuno dei tre medici è specialista in endocrinologia, pur tuttavia, nel 2007 all'interno del gruppo si inizia a ragionare sull'idea di organizzare un ambulatorio a tema sul diabete.

Diverse sono le motivazioni che ci spingono: innanzitutto la consapevolezza della sempre maggiore rilevanza del problema diabete e la presa d'atto della progressiva "dismissione" da parte del servizio diabetologico (SD) dei pazienti affetti da diabete II non complicato: senza che venga ufficialmente concordato con la Medicina Generale, il SD, probabilmente nell'impossibilità di gestire direttamente tutti i diabetici del territorio, dà precise indicazioni a questi pazienti di fare riferimento al MMG anche per la gestione del follow-up del diabete.

Siamo nel 2007, tuttavia ancora lontani dall'esplicitazione da parte dell'Asl dell'orientamento alla "gestione integrata" che vi sarà in seguito (vedi delibera regionale del settembre 2009, seguita dalla produzione del PDTA dell'Asl 4 del novembre 2009).

All'epoca le suddette considerazioni si accompagnano al desiderio di condividere all'interno del gruppo un progetto unitario di presa in carico di una fascia di pazienti che presenta "un alto rischio cardiovascolare" ma che spesso è poco consapevole, poco collaborante e di difficile "gestione".

La letteratura ci indica che l'approccio al paziente deve essere globale: spesso il diabetico presenta altri fattori di rischio cardiovascolare che vanno egualmente monitorati.

La sfida consiste nel trovare un modello organizzativo adeguato all'interno del gruppo, che preveda un uniforme e condiviso approccio al problema e che faccia riferimento agli standard di cura italiani.

Ci rendiamo conto che la presenza in studio dell'infermiera può essere una risorsa preziosissima per mettere in atto il progetto.

Si avvia la fase organizzativa e si pongono alcuni obiettivi: l'obiettivo principale è quello di avere la lista dei pazienti diabetici, quindi verificare ed eventualmente migliorare il controllo glicemico e di altri importanti indicatori (emoglobina glicata [HbA<sub>1c</sub>] < 7%, pressione arteriosa omerale [PAO] ≤ 130/80, colesterolo totale < 190, indice di massa corporea [BMI] < 30). Inoltre si focalizza l'importanza del *counseling* sul fumo e l'attività fisica, si decide di misurare periodicamente il rischio cardiovascolare (CV) attraverso le tabelle del rischio (Progetto Cuore, in dotazione a Iatros).

Si decide inoltre di fare costante riferimento al SD (attraverso il servizio di teleconsulto o inviando il paziente a visita diabetologica) nel caso il paziente presenti delle complicanze o qualora la HbA<sub>1c</sub> sia ≥ 8%. Il teleconsulto è un servizio attivo nella nostra Asl per quasi tutte le aree specialistiche, e consiste nella disponibilità dello specialista a essere contattato telefonicamente in determinate fasce orarie giornaliere dal MMG per un qualsiasi problema/quesito. Il servizio è gestito da un call center.

## Fase organizzativa

### La lista completa dei pazienti diabetici

Con l'ausilio di preziose funzionalità fornite dal software di gestione dell'ambulatorio (Iatros XP) ogni medico inizia un'indagine interna per comporre la lista i propri pazienti diabetici.

Nel dettaglio, con la funzione "ricerca avanzata" sono stati estratti i nominativi dei pazienti che rispondevano ai seguenti criteri:

- problema diabete già codificato (ICD9 [International Classification of Diseases] 250);
- presenza di esenzione 013 per diabete;
- diagnosi manuale nella scheda problemi di "diabete mellito";
- esito registrato di una glicemia > 126;
- presenza di prescrizioni di farmaci di classe ATC A10.

Vengono quindi codificati secondo ICD9 tutti i pazienti che risultano effettivamente diabetici (Tabb. I, II).

### Definizione dei criteri di inclusione all'ambulatorio dedicato (pazienti potenzialmente eleggibili)

Si decide di includere i pazienti con:

- diabete tipo 2 non insulino-trattato;
- età < 75 anni (con l'eccezione di pazienti in condizioni di salute tali da giustificare controlli serrati dei parametri).

### Definizione del follow-up secondo le linee guida vigenti

Routine annuale: assetto lipidico, creatinina, rapporto microalbuminuria/creatininuria, uricemia, esame urine, glicemia, HbA<sub>1c</sub>, ECG, *fundus*.

Routine quadrimestrale: esame urine, HbA<sub>1c</sub>, glicemia, rilievo PAO e peso.

### Creazione del percorso diagnostico "DIABETE"

Viene acquistata e attivata la funzione "percorsi diagnostici", una funzione di ricerca attiva personalizzabile con la quale, una volta definiti i criteri di inclusione, si può selezionare una determinata popolazione e sottoporla a controlli attivi tramite verifiche a cadenza temporale definita.

Il percorso permette di aggiornare continuamente l'elenco dei pazienti che possono essere inclusi e segnala visivamente, con

**Tabella I.** Prevalenza diabetici anno 2007-2009.

|                           | ANNO |      | TASSO |      | RIFERIMENTI SIMG |        | DIFFERENZA |       |
|---------------------------|------|------|-------|------|------------------|--------|------------|-------|
|                           | 2007 | 2009 | 2007  | 2009 | LAP              | IDEALE | VALORE     | P     |
| Diabetici riconosciuti    | 162  | 232  | 3,5%  | 5,0% | 4,5%             | 6-7%   | 1,5%       | 0,001 |
| Potenzialmente eleggibili | 102  | 146  | 2,2%  | 3,2% |                  |        | 1,0%       | 0,01  |
| Valutati appaiati         | 76   | 76   |       |      |                  |        |            |       |

**Tabella II.** Popolazione dettagliata per medico.

|                           |          |      | N  | TASSO |
|---------------------------|----------|------|----|-------|
|                           |          |      |    |       |
| Potenzialmente eleggibili | Medico A | 2007 | 32 | 2,1%  |
|                           |          | 2009 | 45 | 2,9%  |
|                           | Medico B | 2007 | 32 | 2,1%  |
|                           |          | 2009 | 45 | 2,9%  |
|                           | Medico C | 2007 | 38 | 2,5%  |
|                           |          | 2009 | 56 | 3,6%  |

un'icona d'allarme, eventuali ritardi nell'esecuzione dei controlli.

### Individuazione delle modalità di contatto con i pazienti

Si decide di invitare attivamente, tramite telefonata, i pazienti cui è rivolto l'ambulatorio per sottoporli a una visita annuale con il medico e 2 contatti annuali con l'infermiera.

### Utilizzo delle cartelle diabetologiche (funzione del software Iatros XP)

Viene attivata la funzione "cartelle diabetologiche", un database dei diabetici dell'ambulatorio dedicato, in cui si inseriscono i dati raccolti a ogni contatto.

Nella scheda diabetologica si integrano i dati (PAO, peso, esami di laboratorio) già presenti nella cartella clinica con i parametri rilevati durante la visita annuale (esame obiettivo [EO] completo, piede ecc.) (Fig. 1).

## Come si svolge l'ambulatorio dedicato

I pazienti vengono invitati a una visita annuale con il medico, in presenza dell'infermiera.

La visita dura circa 30-40 minuti.

Visita medica annuale con l'infermiera professionale:

- EO completo, PAO, peso, circonferenza addominale, esame piede, polsi, riflessi, monofilamento;
- calcolo rischio CV;
- rilevazione fumo;
- *counselling*;
- registrazione routine annuale (assetto lipidico, creatinina, rapporto microalbuminuria/creatininuria, uricemia, esame urine, glicemia, HbA<sub>1c</sub>, ECG, *fundus*).

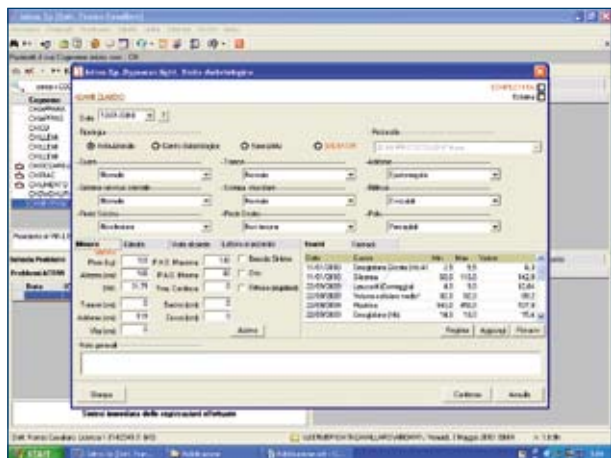


Figura 1.  
Software Iatros.

I pazienti vengono inoltre invitati a due contatti con l'infermiera. Contatto quadrimestrale con l'infermiera professionale:

- rilievo PAO;
- peso;
- registrazione routine quadrimestrale (glicemia, HbA<sub>1c</sub>, esame urine).

### Compiti del medico

- Definizione del follow-up.
- Visita annuale (EO completo).
- Istruzione del personale infermieristico su uso software, modalità e organizzazione di accesso.
- Revisione e confronto tra pari sui casi complessi e sui pazienti non a target.
- Teleconsulto con lo specialista diabetologo.
- Eventuale invio al Centro Assistenza Domiciliare (CAD) dei pazienti complicati o scompensati.
- Eventuale invio al SD.
- Audit interno al gruppo sull'approccio terapeutico.

### Compiti dell'infermiera

- Compresenza alla visita annuale con il medico.
- 2 contatti/anno a paziente con rilevazione PAO e peso, registrazione esami quadrimestrali.
- Organizzazione del calendario degli appuntamenti con verifica scadenze.
- Chiamata telefonica attiva al paziente.
- Registrazione telematica esiti esami/accertamenti.
- Presa in carico problematiche particolari (PAO, medicazioni, controllo peso, ecc.).
- Preparazione ricette/impegnative.
- Controllo e compilazione database dedicato (schede diabetologiche) (Fig. 1).
- Costante riferimento al medico.

### Risorse impiegate

*Tempo medio medico: 90 minuti/paziente/anno.*

L'attività di visita del medico (30-40 minuti circa a paziente) si svolge in 2 tornate all'anno (primavera e autunno), della durata ciascuna di 2-3 mesi, un pomeriggio fisso a settimana.

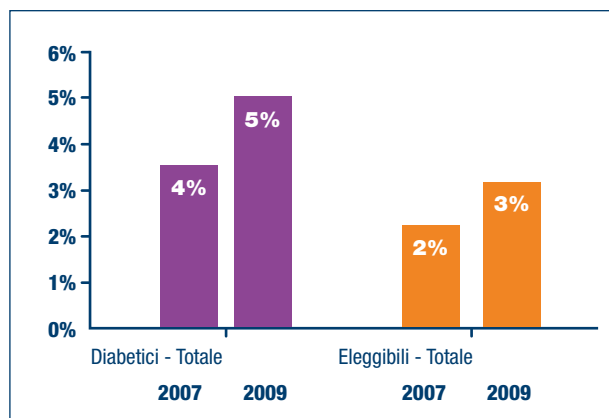
Il restante tempo è dedicato all'audit periodico, alla messa a punto delle strategie organizzative, alla formazione del personale, al confronto con i colleghi per i casi complessi.

*Tempo medio infermiera: 120 minuti/paziente/anno.*

### La parola all'infermiera

Martina e Deborah si sono susseguite, per la maternità di Martina, come figure infermieristiche nel gruppo e nella gestione dell'ambulatorio diabetologico. Entrambe alla prima esperienza sul territorio, dopo esperienze lavorative in ospedale e in casa di riposo.

“La mia attività lavorativa nella medicina di gruppo è varia: accoglienza dei pazienti, medicazioni, vaccinazioni, iniezioni, terapie infusionali, rilevazione dei parametri vitali, educazione sanitaria, collaborazione col medico nella gestione delle urgenze e gestione di un ambulatorio dedicato ai pazienti diabetici ...”.



**Figura 2.**

Prevalenza di diabetici totali riconosciuti e diabetici eleggibili in un ambulatorio dedicato di medicina di gruppo per anno.

“Il mio ruolo come infermiera nell’ambulatorio diabetologico è complesso, e richiede precisione e ordine: organizzo i controlli e mi attivo a chiamare i pazienti, tengo e aggiorno le liste dei tre medici, registro i parametri, riporto nelle schede i valori degli esami, monitorizzo l’andamento dei parametri e faccio riferimento ai medici quando emergono delle problematiche. Il lavoro organizzativo ha richiesto l’acquisizione di competenze nell’utilizzo del software e delle schede diabetologiche”.

“I pazienti hanno imparato a fare riferimento a me per la richiesta degli esami di controllo del diabete (anche se solo un 30% di loro ricorda con precisione le scadenze, agli altri devo fare io una telefonata). Sono inoltre io che mi faccio carico di seguire alcuni problemi particolari: controlli pressori ravvicinati nei pazienti non a target, controllo del peso nei pazienti che il medico ha messo a dieta...”.

“Quando registro l’esito degli esami che i pazienti eseguono ogni 4 mesi, controllo sempre se sono stabili, e se vi è qualche problema faccio riferimento al medico”.

“Apprezzo in modo particolare la collaborazione che c’è tra noi infermiere e i medici: la compresenza durante la visita annuale è a nostro parere importantissima per rinforzare i messaggi che diamo ai pazienti e la presa in carico condivisa del loro problema di salute. Quando incontriamo i pazienti da sole, durante i controlli quadrimestrali, si instaura un rapporto confidenziale che permette l’ascolto dei pazienti. Da una parte essi si sentono liberi di confidarsi con noi, ma dall’altra percepiscono che le strategie di ‘cura’ sono comuni e coerenti con quelle del medico”.

## I dati

Dopo due anni e mezzo di attività abbiamo fatto un’analisi retrospettiva di alcuni indicatori allo scopo di valutare l’impatto dell’ambulatorio dedicato sulla salute dei nostri pazienti.

Abbiamo valutato il periodo 2007-2009 (Tabb. I e II, Fig. 2, incremento popolazione diabetica totale ed eleggibile).

La nostra riflessione è che vi sia un reale incremento assoluto dei diabetici unito a una maggiore attenzione da parte nostra alla diagnosi. Il numero dei pazienti estratto dai nostri database (2009) è stato confrontato con il numero dei pazienti “conosciuti” dall’ULSS in base alle diagnosi ICD9 dei ricoveri, ai farmaci anti-diabetici e alle esenzioni ticket per diabete. Le liste sono risultate quasi sovrapponibili, anche se alcuni pazienti delle nostre liste non erano “conosciuti” dall’ULSS.

Gli indicatori che abbiamo valutato fanno riferimento a 76 pazienti presenti nel 2007, dei quali erano stati raccolti correttamente i dati, e che erano ancora presenti nelle liste del 2009.

La prevalenza dei diabetici riconosciuti al 2009 è superiore al LAP (Health Search).

La Tabella III e la Figura 3 mostrano il miglioramento dell’HbA<sub>1c</sub> dei 76 pazienti del 2007 nei 2 anni. Nella Figura 4 si rilevano tutti gli indicatori dei 76 pazienti nei 2 anni.

Rileviamo un importante miglioramento sul controllo pressorio, soddisfacente miglioramento sul BMI, area migliorabile il colesterolo totale.

Il controllo glicemico aggiornato a dicembre 2009 di tutti i pazienti eleggibili mostra un trend nettamente positivo per tutti i pazienti seguiti (a target e non), con una percentuale di HbA<sub>1c</sub> < 7 del 66,44% (LAP Health Search 50%) (Tab. IV).

## Riflessioni sul parametro spesa farmaceutica

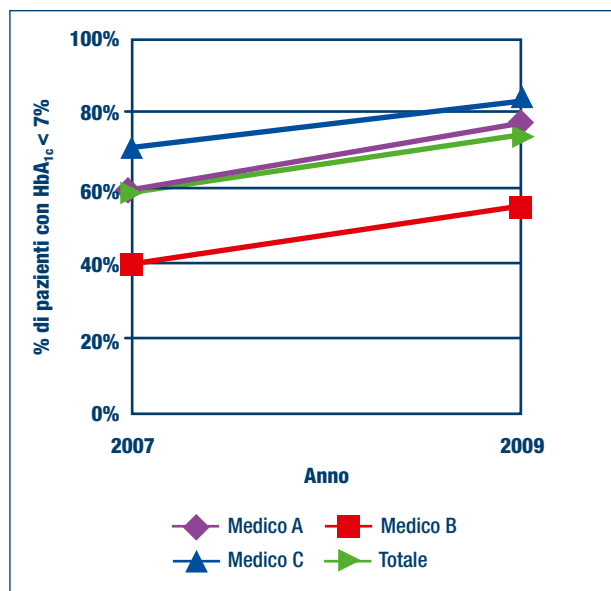
Analizzando i dati di spesa forniti dal servizio farmaceutico confrontando il primo semestre 2007 con il secondo semestre 2009, si evince che la spesa media per assistito è aumentata (maggiore numero di persone trattate) rimanendo comunque in linea con la media ULSS per quanto riguarda la spesa totale per farmaci anti-diabetici (Tab. V).

La spesa per metformina sul totale della spesa per farmaci anti-diabetici è lievemente diminuita (effetto generici) a fronte di un sensibile aumento di pazienti trattati con metformina, come indicano le linee guida terapeutiche (Tabb. VI, VII).

**Tabella III.** Miglioramento nei due anni della percentuale dei diabetici con HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.

|         | HbA <sub>1c</sub> ≤ 7 |       | RISK DIFF. 2009-2007 | DIFFERENZA TRA RISK DIFF. |
|---------|-----------------------|-------|----------------------|---------------------------|
|         | 2007                  | 2009  |                      |                           |
| Femmina | 50,0%                 | 79,2% | 29,2%                | 19,4%                     |
| Maschio | 58,5%                 | 68,3% | 9,8%                 |                           |





**Figura 3.** Analisi, dettagliata per medico, della percentuale dei pazienti con HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.

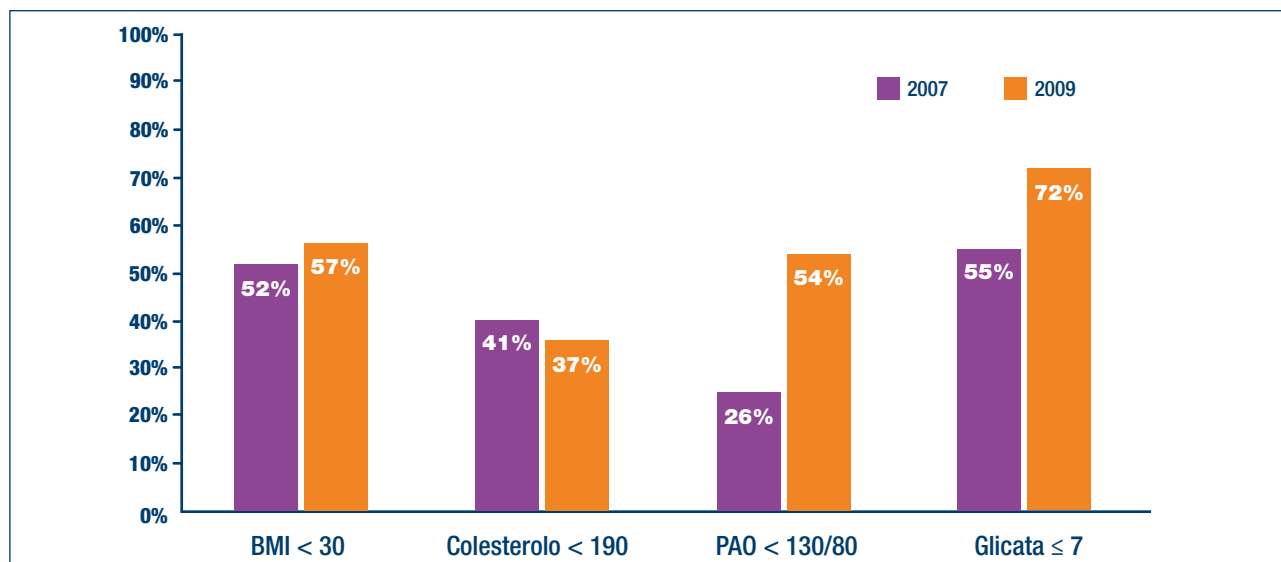
### Considerazioni sul modello organizzativo: la gestione integrata

La delibera della Regione Veneto n. 3485/2009 del settembre 2009 ha fissato i criteri per la gestione integrata dei pazienti affetti da diabete nella regione, dando mandato alle ULSS di elaborare i PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) integrati e condivisi tra MMG e unità di diabetologia.

Alla luce dell'attività svolta nell'ambito dell'ambulatorio a tema, il gruppo è stato coinvolto dall'azienda sanitaria nell'istituzione di un gruppo di lavoro, composto da MMG, IP e responsabile CAD, servizio epidemiologico ed amministrativo aziendali, per la stesura di un PDTA per la gestione integrata del diabete mellito.

Dopo varie sedute il gruppo di lavoro, condividendo e rielaborando il protocollo di follow-up e presa in carico del paziente diabetico da parte del MMG, ha stilato il PDTA che è stato poi approvato entro fine 2009 dal comitato aziendale.

L'analisi retrospettiva degli indicatori ci evidenzia che un ambulatorio di medicina di iniziativa sembra rispondere adeguatamente alle problematiche della gestione di una cronicità qual è il diabete.



**Figura 4.** Miglioramento dei target clinici in un ambulatorio dedicato di medicina di gruppo (n = 76).

**Tabella IV.** Confronto del controllo glicemico nei due anni (2007-2009).

|                               | TOT (MEDICI INSIEME MALO) |      |       |        |             |
|-------------------------------|---------------------------|------|-------|--------|-------------|
|                               | 2007                      | 2009 | LAP   | Ideale | Riferimento |
| Tot                           | 127                       | 191  |       |        |             |
| Diabetici non-ins tratt. < 75 | 102                       | 146  |       |        |             |
| Glicata < 7                   | 43                        | 97   | 50,0% | 70,0%  | Glicata ≤ 7 |
| Glicata 7,1-8                 | 18                        | 21   |       |        |             |
| Glicata 8,1-11                | 10                        | 7    |       |        |             |
| Glicata > 11                  | 2                         | 0    |       |        |             |

**Tabella V.** Variazione della spesa media per farmaci antidiabetici nei 2 anni.

|                                      | MED A | MED B | MED C | MEDIA | DIFF. % |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|
| Spesa media per assistito I sem. 07  | 77    | 54    | 81    | 70,67 |         |
| Spesa media per assistito II sem. 09 | 94    | 92    | 89    | 91,67 | 29,72%  |

**Tabella VI.** Spesa in metformina su totale spesa farmaci antidiabetici.

|      | SPESA IN METFORMINA SU TOT |
|------|----------------------------|
| 2007 | 10,85%                     |
| 2009 | 9,25%                      |

**Tabella VII.** Pazienti curati con metformina su totale pazienti curati con farmaci antidiabetici.

|      | ASSISTITI IN METFORMINA SU TOT |
|------|--------------------------------|
| 2007 | 32,18%                         |
| 2009 | 38,15%                         |

## Conclusioni

Pur non avendo quantificato con la somministrazione di un questionario il gradimento da parte della popolazione, l'aderenza dei pazienti alle chiamate è risultata molto buona, un riscontro che testimonia che l'iniziativa è molto gradita.

D'altra parte, nella creazione e nella gestione di questo progetto, è cresciuta la collaborazione tra noi colleghi producendo un migliore e più uniforme approccio al problema.

Vogliamo sottolineare l'importanza del personale infermieristico di studio, che inserito in un progetto specifico e articolato acquisisce specifiche competenze proprie della Medicina Generale.

Pensiamo che con adeguati investimenti di risorse questo approccio possa essere esteso alle altre cronicità del territorio.

## Le statine in prevenzione primaria (non solo)

### Saffi Giustini

Responsabile SIMG Area Farmaco;  
collaboratore Area Metabolica;  
componente Commissione  
Terapeutica Regione Toscana

#### PAROLE CHIAVE

Statine • Prevenzione primaria •  
Aderenza

#### CORRISPONDENZA

SAFFI GIUSTINI  
gsaffi@tin.it

### Riassunto

Le statine sono divenute da dieci anni una risorsa importante nella prevenzione, anche primaria, nei soggetti ad alto rischio.

Le analisi sulla prescrizione farmaceutica territoriale indicano che le statine sono, quasi ovunque, una delle prime voci di spesa. Per questa ragione sono nate varie iniziative finalizzate a migliorare l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci e a ridurre la spesa. Nei malati senza pregressi eventi cardiovascolari (ictus, infarto miocardico acuto [IMA]) non affetti da malattia coronarica o arteriopatia periferica il beneficio clinico delle statine è correlato al rischio individuale assoluto ed è maggiore nei soggetti di età inferiore a 65 anni. Nei soggetti ultrasessantenni, di sesso sia maschile sia femminile, le statine in prevenzione primaria non hanno ridotto gli eventi.

La terapia aggressiva con statine in tutti i pazienti, indipendentemente dai livelli basali di lipoproteine a bassa densità (LDL), si fonda sulla convinzione che gli effetti benefici di questi farmaci siano da ascrivere ai loro effetti pleiotropici non correlati all'azione sui lipidi quali, ad esempio, l'effetto antinfiammatorio e antitrombotico, il miglioramento della funzionalità endoteliale e l'aumento della produzione di ossido nitrico.

Se la terapia con statina non raggiunge il target previsto (LDL < 100 mg/dl) alla dose massima tollerata, una riduzione del ~40% del colesterolo LDL rispetto ai livelli basali rappresenta un goal terapeutico alternativo (raccomandazione A in *ADA Position Statement 2008*).

Nel paziente ad alto rischio cardiovascolare le statine rappresentano uno strumento di prevenzione fondamentale e il target consigliato varia a seconda del rischio, mentre gli studi sulla regressione della placca con bassi livelli di LDL, molto valorizzati nelle linee guida, sono di grande interesse ma non ancora conclusivi.

### Contesti

In un contesto di cambiamento delle politiche sanitarie, con aumento delle attese dei cittadini e dei loro bisogni, con importanti cambiamenti demografici e migratori, con l'introduzione di sempre nuove sofisticate tecnologie sanitarie, in un generale cambiamento nell'erogazione delle cure associata a una costante limitazione delle capacità decisionali, dobbiamo "procedere uniti a un ammodernamento del sistema".

Le analisi sulla prescrizione farmaceutica territoriale indicano che le statine sono, quasi ovunque, una delle prime voci di spesa. Per questa ragione sono nate varie iniziative finalizzate a migliorare l'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci e a ridurre la spesa.

### Basi epidemiologiche

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>1</sup> circa il 75% delle patologie cardiovascolari è attribuibile a fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, sedentarietà e scarso uso di frutta e verdure.

Basta smettere di fumare e il rischio si riduce del 65% (passando da 1 a 0,35); meno importanti, ma comunque significative, le riduzioni connesse all'uso di frutta e verdura (30%) e alla costante attività fisica (14%). Molto interessante è tuttavia l'analisi di quanto risulti importante la riduzione se tutti questi fattori vengono simultaneamente corretti in modo favorevole: la riduzione del rischio di infarto è dell'81%! (Fig. 1).

Queste valutazioni sono state amplificate dallo studio INTERHEART<sup>2</sup> con una serie di indicazioni assai rilevanti.

Nove condizioni, sufficientemente semplici, rendono ragione da sole di oltre il 90% dei casi di infarto. Esse sono: dislipidemia, fumo, diabete, ipertensione, obesità viscerale, inattività fisica, scarso consumo di frutta e verdura, non assunzione di alcol e fattori psicosociali.

La presenza contemporanea di più condizioni aumenta a dismisura il rischio. Ad esempio la presenza simultanea di fumo, dislipidemia, diabete e ipertensione porta l'*odds ratio* (che per i singoli fattori varia tra 2 e 4) a 42,3; mentre la teorica presenza di tutti e nove i fattori al massimo grado, rispetto alla loro completa assenza, comporta una probabilità che sale all'impressionante valore di 333,7 volte. È questa la più convincente prova dell'opportunità dell'approccio al rischio cardiovascolare globale.

Da tutto questo emerge l'inderogabile necessità di attuare un'aggressiva strategia di prevenzione multifattoriale sia a livello di popolazione, per modificare gli stili di vita, sia a livello individuale, anche con interventi farmacologici multipli.

Nella strategia individuale risulta decisiva, per ottenere il miglior rapporto costo/efficacia, l'individuazione dei soggetti col rischio globale assoluto più elevato.

## Statine

Possiamo dividere le statine in:

- statine con efficacia minore (determinano una riduzione del colesterolo LDL < 40%): sono sostanzialmente le molecole attualmente non più coperte da brevetto;

- statine a efficacia elevata (determinano una riduzione del colesterolo LDL > 40%): sono le statine più recenti, ancora coperte dal brevetto e dal costo più elevato.

Considerando che l'obiettivo terapeutico nei soggetti ad alto rischio è rappresentato dalla soglia di 100 mg/dl, le statine del primo tipo (a efficacia ridotta) andrebbero utilizzate nei pazienti con livello basale di colesterolo LDL ≤ 150 mg/dl (per i quali il conseguimento dell'obiettivo richiede una riduzione del colesterolo LDL < 40%).

Le statine del secondo tipo (a efficacia elevata) dovrebbero essere utilizzate in prima battuta nei pazienti con colesterolo LDL > 150 mg/dl (per i quali il conseguimento dell'obiettivo richiede una riduzione del colesterolo LDL > 40%).

## Le prove di efficacia in prevenzione primaria

In prevenzione primaria, a causa della scarsa incidenza di eventi che si ha negli studi randomizzati e controllati, la prova di efficacia è particolarmente difficile anche perché sarebbero necessari una numerosità del campione in esame e una lunghezza temporale di osservazione non sostenibili dal punto di vista economico e organizzativo.

Le statine sono divenute da dieci anni una risorsa importante nella prevenzione, anche primaria, nei soggetti ad alto rischio in base ai risultati storici del WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*)<sup>3</sup> e AFCAPS/Texas (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*)<sup>4</sup> e a quelli di HPS (*Heart Protection Study*)<sup>5</sup>, ASCOT-LLT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Trial*)<sup>6,7</sup>, CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*)<sup>7</sup>.

Se analizziamo lo studio ASCOT-LLT<sup>8</sup> notiamo che la differenza tra farmaco e placebo nel numero di eventi cardiovascolari su 1000 pazienti per anno in termini assoluti è di 3 casi per l'infarto e di 2 per l'ictus, e negli ipertesi ben controllati 5 anni di trattamento con atorvastatina aumentano la probabilità di non avere un infarto di due punti percentuali passando dal 95 al 97%. Nelle 1942 femmine dello studio l'*end point* primario ha mostrato una differenza dello 0,1% a sfavore del gruppo atorvastatina (*Number Needed to Harm* [NNH] = 1000 ogni donna trattata a 3,3 anni un evento in più).

Nella popolazione femminile, su 11.435 donne trattate nei trial di prevenzione primaria, nessuna differenza per mortalità totale, rischio relativo (RR) 0,95 (intervallo di confidenza [CI] 95% 0,62-1,46) e per mortalità coronarica RR 1,07 (95% CI 0,47-2,4). Inoltre, nessuna differenza anche per IMA non fatale RR 0,61 (95% CI 0,22-1,68), per eventi coronarici RR 0,87 (95% CI 0,69-1,09) e nelle rivascolarizzazioni RR 0,87 (95% CI 0,33-2,31)<sup>9</sup>.

In una recente metanalisi di buona qualità<sup>10</sup> le statine non riducono gli eventi cardiovascolari totali in prevenzione primaria:

- nelle 10.990 donne (RR 0,98; 95% CI 0,85-1,12);
- nei 3239 uomini e donne anziane (> 69 anni) (RR 0,94; 95% CI 0,77-1,15).

L'ultima revisione delle linee guida americane ATP-III ha aumen-

- **Riduzione dell'incidenza di diabete vs. placebo dopo un follow-up di 2,8 anni**

**Metformina: 31%**

**Interventi sullo stile di vita: 58%**

- **NTT in un periodo di 3 anni per prevenire 1 caso di diabete mellito tipo 2 in individui ad alto rischio**

**Metformina: 13,9 individui**

**Interventi sullo stile di vita: 6,9 individui**

(da Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med. 2002;346:393-403, mod.)

**Figura 1.**

Quanto sono efficaci i cambiamenti dello stile di vita?

tato il numero di individui per i quali sono raccomandate le statine da 13 a 36 milioni!

Nello studio HPS in pazienti affetti da diabete, la simvastatina 40 mg ha prodotto una riduzione assoluta del rischio (ARR) di eventi cardiovascolari maggiori del 3,1%, con in RR del 33% (95% CI, 17-46%;  $p = 0,0003$ ) e un *Number Needed to Treat* (NNT) = 32 (Tab. I).

Nella metanalisi di Baigent<sup>11</sup> abbiamo un NNT per evitare un evento cardiovascolare maggiore per una riduzione del colesterolo LDL di 40 mg/dL in prevenzione primaria (40) e in prevenzione secondaria (21).

Le statine si dimostrano benefiche in modo più consistente per i soggetti di età inferiore a 65 anni (NNT = 68; 95% CI 57-82) rispetto ai pazienti più anziani (NNT = 111; 95% CI 86-155) e negli uomini (NNT = 48; 95% CI 42-57) rispetto alle donne (NNT = 326; 95% CI 213-700).

Nello studio PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*)<sup>12</sup> il beneficio di atorvastatina 80 mg verso pravastatina 40 mg è risultato maggiore tra i pazienti con colesterolo LDL basale  $\geq 125$  mg/dL rispetto a quelli con colesterolo LDL  $< 125$  mg/dL (*Hazard Ratio* [HR] rispettivamente -34% vs. -7%). Inoltre, il 73% dei pazienti con colesterolo LDL basale  $< 125$  mg/dL non ha mostrato benefici statisticamente significativi rispetto al gruppo di confronto.

## Sintesi

### Prevenzione primaria

Pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari (ictus, IMA) non affetti da malattia coronarica o arteriopatia periferica: il beneficio clinico delle statine è correlato al rischio individuale assoluto ed è maggiore nei soggetti di età  $< 65$  anni. Le statine da preferire nei soggetti con rischio a 10 anni  $\geq 20\%$  (calcolato in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) sono: simvastatina o pravastatina.

### Prevenzione primaria soggetti età $> 70$ anni (maschi e femmine)

Nei soggetti ultrasettantenni, di sesso sia maschile sia femminile, le statine in prevenzione primaria non hanno ridotto gli eventi cardiovascolari nemmeno nei pazienti ad alto rischio, pertanto le

statine non sono indicate in prevenzione primaria negli ultrasettantenni di entrambi i sessi.

### Considerazioni 1

L'ipotesi testata nei trial è se la statina alla dose prevista permette di raggiungere o meno gli endpoint clinici principali.

I pazienti sono stati randomizzati a farmaco a dose fissa o a placebo o due regimi posologici fissi e non a due target lipidici (Fig. 2).

Solo alcune statine sono dotate di trial su endpoint clinici "robusti".

Nei trial il dosaggio è rigido, dalla sua applicazione si conosce il beneficio ottenibile sulle popolazioni alle quali i risultati sono generalizzabili.

La titolazione è di più difficile gestione nella pratica corrente (Tabb. II-IV).

Diffidare delle conclusioni basate su endpoint secondari, specie se su sottogruppi non predefiniti.

Le analisi post-hoc non costituiscono prova di efficacia, ma ipotesi da testare in appositi trial disegnati per metterle alla prova.

### Considerazioni 2

Se la terapia con statina non raggiunge il target previsto (LDL  $< 100$  mg/dl) alla dose massima tollerata: una riduzione del ~40% del colesterolo LDL rispetto ai livelli basali rappresenta un goal terapeutico alternativo (A) *ADA Position Statement 2008*.

Nel paziente ad alto rischio cardiovascolare le statine rappresentano uno strumento di prevenzione fondamentale.

Il target consigliato varia a seconda del rischio.

Gli studi sulla regressione della placca con bassi livelli di LDL, molto valorizzati nelle linee guida, sono di grande interesse ma non ancora conclusivi.

Gli eventi cardiovascolari maggiori sono determinati da molti fattori tra cui, oltre al colesterolo LDL, è fondamentale quello infiammatorio connesso con l'obesità.

È impensabile ottenere risultati validi sulla popolazione senza un approccio globale sullo stile di vita, al di là del target LDL.

## Riflessioni conclusive

Il medico di medicina generale (MMG) si deve porre quattro domande fondamentali:

Tabella I. Studio HPS: caratteristiche salienti.

|   | ESITI CLINICI                    | ARR | NNT |
|---|----------------------------------|-----|-----|
| Soggetti di età tra 40 e 80 anni, a rischio elevato di morte coronarica perché affetti da CHD o da altre patologie arteriose occlusive o diabetici, con colesterolo totale medio di 228 mg/dL, e di colesterolo LDL medio 131 mg/dL (6793 pazienti con colesterolo LDL $< 116$ ) trattati con simvastatina (40 mg/die) o placebo per circa 5 anni | Mortalità per tutte le cause     | 1,8 | 56  |
|   | Morte per CHD                    | 1,2 | 83  |
|   | Infarto miocardico acuto o ictus | 4,4 | 23  |
| HPS diabetici   | Eventi cardiovascolari maggiori  | 3,1 | 32  |
|   | Ictus                            | 1,4 | 71  |



| DISEGNO DELLO STUDIO  | 4S   | WOSCOPS   | CARE   | AFCAPS/TexCAPS  | LIPID  |
|---|--|---|--|---|--|
|   | PREVENZIONE SECONDARIA, MULTICENTRICO  | PREVENZIONE PRIMARIA, UN SOLO CENTRO  | PREVENZIONE SECONDARIA, MULTICENTRICO  | PREVENZIONE PRIMARIA, MULTICENTRICO   | PREVENZIONE SECONDARIA, MULTICENTRICO  |
| Trattamento (uid)   | Simvastatina (20 mg)   | Pravastatina (40 mg)  | Pravastatina (40 mg)   | Lovastatina (40 mg)   | Pravastatina (40 mg)   |
| Criteri di inclusione   | Età 35-70 anni, precedente angina o infarto, colesterolo totale a digiuno 5,5-8,0 mmol/l | Età 45-64 anni, no precedente infarto, colesterolo LDL a digiuno 4,6-6,0 mmol/l | Età 21-75 anni, precedente infarto, colesterolo LDL a digiuno 3,0-4,5 mmol/l | Età 45-73 anni (maschi), 55-73 (femmine), no precedente infarto, colesterolo LDL a digiuno 3,4-4,9 mmol/l | Età 31-75 anni, precedente angina instabile o infarto, colesterolo totale a digiuno 4,0-7,0 mmol/l |
| Effetti del trattamento: variazione % media lipidemia (trattamento vs. placebo) |  |   |  |   |  |
| • colesterolo totale  | -25  | -20   | -20  | -18   | -18  |
| • colesterolo LDL   | -35  | -26   | -28  | -25   | -25  |
| • colesterolo HDL   | +8   | +5  | +5   | +5  | +5   |
| • trigliceridi  | -10  | -12   | -14  | -15   | -11  |
| Riduzione relativa del rischio, % (95% CI)                                      |  |   |  |   |  |
| • morte   | 30 (15-42)   | 22 (0-40)   | 9 (-12-26)   | -4 (CI non fornito)   | 22 (13-31)   |
| • infarto miocardico  | 27 (20-34)   | 31 (17-43)  | 25 (8-39)  | 40 (17-57)  | 29 (18-38)   |
| NNT per prevenire 1 morte (anni di trattamento per paziente)                    | 27 (5 anni)  | 111 (5 anni)  | 125 (5 anni)   | 5000 (al danno)   | 32 (6 anni)  |
| NNT per prevenire 1 infarto (idem)  | 10 (5 anni)  | 42 (5 anni)   | 40 (5 anni)  | 435 (5 anni)  | 34 (6 anni)  |

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS: West Of Scotland COronary Prevention Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease.

**Figura 2.**

Caratteristiche dei trial randomizzati, controllati vs. placebo, sulle statine, disegnati per evidenziare le differenze su endpoint clinici clinicamente importanti.

1. Vi sono pazienti che assumono statine in assenza di indicazione?
2. Vi sono pazienti che non assumono statine in presenza di indicazione?
3. Vi sono pazienti che non assumono statine con sufficiente continuità?
4. Vi sono pazienti che non raggiungono gli obiettivi terapeutici proposti?

La riduzione di eventi cardiovascolari dimostrata negli studi, razionale scientifico alla base di ogni prescrizione, è stata ottenuta a fronte di una riduzione media di colesterolo totale del 20-30% (30-35% circa per colesterolo LDL). È quindi evidente che questo debba essere l'obiettivo minimo della terapia con statine. Questi obiettivi sono raggiunti nella pratica quotidiana? Tutte queste informazioni su tipo di statine, endpoint surrogati e

non *hard*, sugli studi post-hoc, sulle dosi, sugli effetti pleiotropici sono certamente interessanti, ma assolutamente irrilevanti e apparentemente artificiali a fronte del "gigantesco" problema del sottoutilizzo (Fig. 3) complessivo in cronico delle classi di farmaci considerate appropriate in prevenzione primaria ma soprattutto in secondaria.

Infatti, tutti gli studi di valutazione dei comportamenti prescrittivi e dell'aderenza dei pazienti nel "mondo reale", negli USA, in Europa e in Italia documentano un importante sottoutilizzo.

Elementi determinanti e causali sono:

- la discontinuità tra gestione specialistica ospedaliera e gestione da parte della medicina primaria;
- l'elaborazione di linee guida troppo centrate su una singola malattia, che quindi non tengono conto della complessità pluripatologica di molti pazienti, soprattutto anziani;

**Tabella II.** Studi randomizzati controllati: percentuale di diabetici arruolati e livelli di LDL ottenuti rispetto al basale.

| STUDIO     | % PAZIENTI DIABETICI | TRATTAMENTI A CONFRONTO | COLESTEROLO LDL MEDIO (MG/DL) |                 | DIFFERENZA COLESTEROLO LDL |
|------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------------|
|            |                      |                         | BASALE                        | FINALE          |                            |
| CARDS      | 100                  | Atorvastatina 10 mg     | 116                           | 82              | - 34                       |
|            |                      | Placebo                 | 118                           | 121             |                            |
| ALLHAT-LLT | 35                   | Pravastatina 40 mg      | 146                           | 104             | - 42                       |
|            |                      | Placebo                 | 146                           | 121             |                            |
| ASCOT-LLA  | 25                   | Atorvastatina 10 mg     | 132                           | 90              | - 42                       |
|            |                      | Placebo                 | 132                           | 127             |                            |
| ASPEN      | 100                  | Atorvastatina 10 mg     | 113                           | 83              | - 30                       |
|            |                      | Placebo                 | 114                           | 113             |                            |
| HPS        | 29                   | Simvastatina 40 mg      | 132                           | 85              | - 47                       |
|            |                      | Placebo                 | 132                           | 128             |                            |
| PROSPER    | 11                   | Pravastatina 40 mg      | 147                           | Nr <sup>2</sup> |                            |
|            |                      | Placebo                 | 147                           | Nr <sup>2</sup> |                            |
| A to Z     | 23                   | Simvastatina 20 mg      | 111                           | 81              | - 30                       |
|            |                      | Simvastatina 80 mg      | 112                           | 66              | - 46                       |
| CARE       | 14                   | Pravastatina 40 mg      | 139                           | 98              | - 41                       |
|            |                      | Placebo                 | 139                           | Nr <sup>1</sup> |                            |
| IDEAL      | 12                   | Simvastatina 20 mg      | 121                           | 104             | - 17                       |
|            |                      | Atorvastatina 80 mg     | 121                           | 81              | - 40                       |
| PROVE-IT   | 17                   | Pravastatina 40 mg      | 106                           | 95              | - 11                       |
|            |                      | Atorvastatina 80 mg     | 106                           | 62              | - 44                       |
| TNT        | 15                   | Atorvastatina 10 mg     | 152                           | 101             | - 51                       |
|            |                      | Atorvastatina 80 mg     | 152                           | 77              | - 75                       |

<sup>1</sup> Pravastatina ha ridotto il colesterolo LDL del 27% vs. placebo; <sup>2</sup> Pravastatina ha ridotto il colesterolo LDL del 28% vs. placebo.

CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ALLHAT-LLT: Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Trial - Lipid-Lowering Arm; ASPEN: Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; HPS: Heart Protection Study; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; A to Z: Aggrastat to Zocor; CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial; IDEAL: Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; TNT: Treat to New Targets.

**Tabella III.** Riduzione del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari maggiori (morte coronarica, infarto miocardico acuto non fatale) in studi randomizzati controllati su statine in soggetti diabetici prevenzione primaria.

| STUDIO   | PREVENZIONE | TRATTAMENTI A CONFRONTO         | RRR | RIDUZIONE COLESTEROLO LDL |
|----------|-------------|---------------------------------|-----|---------------------------|
| CARDS    | Primaria    | Atorvastatina 10 mg vs. placebo | 34% | 31%                       |
| ASCOT-DM | Primaria    | Atorvastatina 10 mg vs. placebo | 35% | 40%                       |
| CARE-DM  | primaria    | Pravastatina 40 mg vs. placebo  | 8%  | 34%                       |

RRR: riduzione del rischio relativo; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Trial; CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial.

**Tabella IV.** Riduzione del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari maggiori (morte coronarica, infarto miocardico acuto non fatale) in studi randomizzati controllati su statine in soggetti diabetici prevenzione secondaria.

| STUDIO | PREVENZIONE | TRATTAMENTI A CONFRONTO                     | RRR | RIDUZIONE COLESTEROLO LDL |
|--------|-------------|---|-----|---------------------------|
| HPS-DM | Secondaria  | Simvastatina 40 mg vs. placebo              | 17% | 31%                       |
| TNT-DM | Secondaria  | Atorvastatina 80 mg vs. atorvastatina 10 mg | 13% | 27%                       |
| HPS-DM | secondaria  | Simvastatina 40 mg vs. placebo              | 18% | 22%                       |

RRR: riduzione del rischio relativo; HPS: Heart Protection Study; TNT: Treat to New Targets.

- Le statine costituiscono un'importante classe di farmaci che nel tempo ha visto consolidare il suo uso nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, purché usati in modo continuativo
- Gli studi controllati e le carte di rischio dimostrano da un lato una minore efficacia nelle donne e nei pazienti a minor rischio, spesso al di sotto del cut-off del 20%
- Nonostante questo, la terapia con statine presenta un elevato drop-out anche già a sei mesi, e la prescrizione nelle donne è circa il 50% del totale

**COME DECIDERE?  
DIVERSI PUNTI DI VISTA ...**

**Figura 3.**

Casi esemplari che spiegano le ragioni e l'importanza dell'appropriatezza prescrittiva.

- l'insufficiente attenzione/tempo dedicati dagli operatori sanitari a motivare il paziente e quindi a garantire una migliore aderenza alla terapia.

La triplice caratterizzazione: a) prevalenza della visione specialistica o comunque settoriale, b) selezione negli studi randomizzati controllati di pazienti in qualche misura "non reali" (monopatia ed età relativamente giovane), c) valutazione di un solo farmaco, rende difficile la trasferibilità al "mondo reale" caratterizzato da una gestione prevalentemente a cura del MMG e da pazienti più anziani, con numerose comorbidità e in terapia multipla (Fig. 5).

Un commento editoriale di Salim Yusuf, che accompagna la pubblicazione dello studio HPS, denuncia questo fatto, non solo per quanto riguarda le statine, ma anche per gli altri trattamenti raccomandati: beta-bloccanti, ACE-inibitori e antiaggreganti.

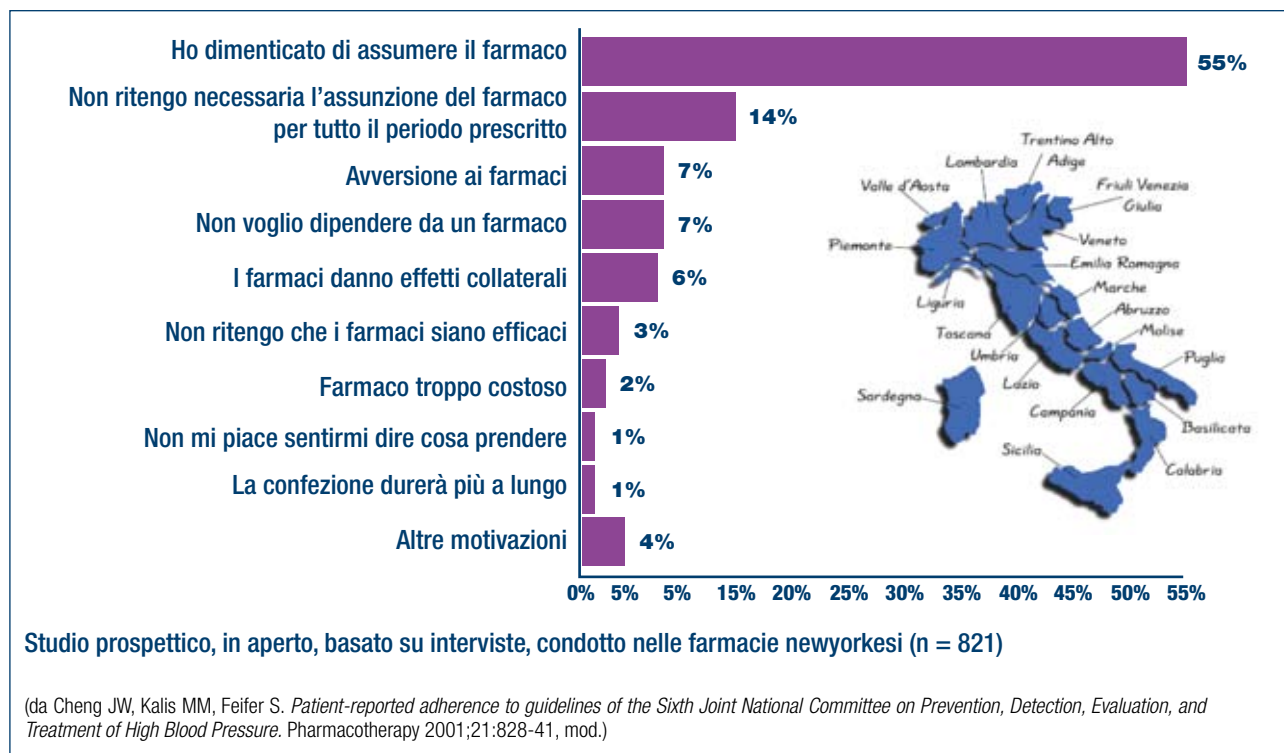
"Il beneficio di ogni singolo trattamento appare in larga parte indipendente, tanto che se tutti venissero usati nei soggetti appropriati, sembra ragionevole attendersi che dai 2/3 ai 3/4 degli eventi potrebbero essere prevenuti".

Da quanto sopra esposto, emergono i punti critici da affrontare:

| STUDIO, ANNO DI PUBBLICAZIONE E POPOLAZIONE  | MOLECOLA E DOSE      | N. PAZIENTI ETÀ MEDIA SESSO  | DURATA (ANNI) | COLESTEROLO TOTALE MEDIA MG/DL | STIMA DEL RCVGA A 10 ANNI |
|--|----------------------|------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------|
| WOSCOPS, 1995<br>colesterolemia > 252<br>ipertesi 15%  | Pravastatina 40 mg   | 6565<br>55 anni<br>M = 100%  | 4,9           | 272                            | > 24%                     |
| AFCAPS/TEX, 1998<br>ipertesi 22%<br>diabetici 6%   | Lovastatina 20-40 mg | 6605<br>58 anni<br>M = 85%   | 5,2           | 221                            | > 20%                     |
| PROSPER, 2002<br>popolazione anziana<br>prev. primaria 56%   | Pravastatina 40 mg   | 5804<br>75,3 anni<br>M = 48% | 3,2           | 218                            | > 37,8%                   |
| ASCOT-LLA, 2003<br>ipertesi 100%,<br>+3,7 fattori di rischio<br>per CHD  | Atorvastatina 10 mg  | 10.305<br>63 anni<br>M = 81% | 3,3           | 213                            | > 30,6%                   |
| PREVENZIONE PRIMARIA NEL DIABETE   |                      |                              |               |                                |                           |
| HPS diabete, 2003<br>diabetici 100%<br>ipertesi in terapia 40%   | Simvastatina 40 mg   | 2912<br>62 anni<br>M = 70%   | 5,0           | 221                            | > 27%                     |
| CARDS, 2004<br>diabetici 100%<br>ipertesi in terapia 67%   | Atorvastatina 10 mg  | 2838<br>62 anni<br>M = 68%   | 3,9           | 210                            | > 24,6%                   |
| STIMA DEL RCVGA A 10 ANNI: è una stima grezza, ottenuta considerando la frequenza di eventi nel gruppo placebo di ciascuno studio e proiettando questo numero a 10 anni (con una semplice proporzione). Laddove era possibile, sono stati considerati gli eventi usati nella carta del rischio italiana. Si tratta di una sottostima perché considera un aumento costante del rischio nel tempo (in realtà gli eventi sono più frequenti man mano che trascorrono gli anni). |                      |                              |               |                                |                           |

**Figura 4.**

Caratteristiche dei 6 studi randomizzati in doppio cieco – con almeno 1500 pazienti e con durata superiore a 3 anni – che forniscono dati sull'efficacia delle statine in prevenzione primaria.



**Figura 5.**  
Motivazioni del/la paziente per la non aderenza.

carente registrazione dei livelli lipidici, mancato incremento posologico in caso di non raggiungimento del target, inadeguata *compliance*, carenze al momento della dimissione ospedaliera. Sebbene la regolare registrazione dei valori di colesterolo totale, HDL, LDL (calcolato) e trigliceridi possa apparire difficoltosa per la cronica carenza di tempo, in realtà l'aumento del carico di lavoro è minimo ed è più che abbondantemente compensato dall'aver sempre sotto controllo la situazione del paziente e il suo andamento nel tempo, anche in relazione alla terapia.

Cosa deve fare il medico di medicina generale?

- Effettuare sistematicamente la valutazione del rischio cardiovascolare globale.
- Registrare la presenza di patologia cardiovascolare in modo da identificare facilmente questi pazienti.
- Registrare regolarmente i valori di colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità (HDL), trigliceridi e LDL.
- Spiegare il motivo e gli obiettivi della terapia al paziente e ai familiari, motivandoli alla corretta assunzione del farmaco.
- Consegnare materiale scritto ai pazienti che assumono statine.
- Verificare periodicamente la *compliance* controllando le prescrizioni effettuate.
- Verificare periodicamente il raggiungimento del target.
- Aumentare i dosaggi delle statine se il target non è raggiunto (a meno di controindicazioni).
- Valutazione periodica degli indicatori di qualità.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: World Health Organization 2002.
- 2 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet* 2004;364:937-52.
- 3 Sheperd J, Cobbe M, Ford I, et al.; for the West Of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 4 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.; for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- 5 Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 6 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)*. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- 7 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study: multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-96.

- <sup>8</sup> Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1149-58.
- <sup>9</sup> Walsh JM, Pignone M. *Drug treatment of hyperlipidemia in women.* JAMA 2004;291:2243-52.
- <sup>10</sup> Abramson J, Wright J. *Are lipid-lowering guidelines evidence-based?* Lancet 2007;369:168-9.
- <sup>11</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005;366:1267-78.
- <sup>12</sup> Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2004;350:1495-504.

**1. Anche in relazione ai risultati del *Long-term follow up of the West Of Scotland Coronary Prevention Study* (N Engl J Med 2007;357:1477-86), quale risposta non è corretta?**

- l'aderenza alle terapie a lungo termine nelle malattie croniche rilevata nei paesi sviluppati è del 50%
- la scarsa aderenza alle terapie a lungo termine compromette l'efficacia del trattamento provocando un grave danno sia per le prospettive di qualità di vita sia per l'economia sanitaria
- gli interventi mirati a migliorare l'aderenza dovrebbero determinare un significativo ritorno positivo sull'investimento attraverso la prevenzione primaria e soprattutto la prevenzione secondaria di eventi
- l'aderenza è un importante fattore in grado di influenzare l'efficacia degli interventi mirati al mantenimento della salute
- l'incremento degli interventi sul miglioramento dell'aderenza difficilmente può avere un maggiore impatto sulla salute della popolazione, rispetto a ogni miglioramento nei trattamenti specifici.

**2. Per migliorare l'aderenza e la persistenza nella terapia, è necessario:**

- anticipare le reazioni a possibili effetti sgradevoli, avvertendo il paziente prima della prescrizione e concordando il da farsi nel caso si presentino
- sottolineare l'importanza della continuità terapeutica e le conseguenze di un'assunzione non adeguata
- discutere con il paziente le difficoltà nell'assunzione regolare dei farmaci e il suo personale vissuto in merito al problema e valutare le richieste del paziente e le necessità inerenti al suo stile di vita
- tutte le precedenti
- solo le prime 2

**3. Pazienti diabetici senza pregresso infarto miocardico hanno un rischio di sviluppare infarto miocardico simile ai:**

- diabetici con precedente infarto
- non diabetici senza precedente infarto
- non diabetici con precedente infarto
- nessuno di questi

**4. L'effetto protettivo delle statine sugli eventi cardiovascolari, oltre che sul metabolismo lipidico, può essere dovuto all'azione su:**

- fattori protrombotici
- fattori fibrinolitici
- fattori infiammatori
- tutte le precedenti

**5. L'audit si realizza attraverso un ciclo che in varie tappe permette di:**

- misurare la performance di base;
- individuare gli scostamenti tra questa performance e quella "desiderabile" espressa dagli standard;
- analizzare le cause di questi scostamenti;
- programmare azioni di miglioramento condivise e realizzabili;
- implementarle;
- rivalutare a distanza il livello di performance raggiunto per verificare l'effettivo raggiungimento degli obiettivi."

Questa affermazione è:

- vera
- falsa



# Un modello di intervento per il cambiamento dello stile di vita in Medicina Generale: Distretto di Milazzo in Sintonia

## Un percorso individualizzato per i soggetti obesi e sovrappeso

Luciana Di Geronimo  
Giovanni Maneri  
Luigi Gatta\*  
Giovanni De Luca\*\*  
Umberto Alecci\*\*\*

Medico di Medicina Generale, SIMG Messina; \* Area Medicina dello Sport SIMG; \*\* Project manager Progetto "Distretto di Milazzo in Sintonia", dirigente amministrativo ASP ME; \*\*\* Area Metabolica SIMG

### PAROLE CHIAVE

AutoMutuoAiuto • Obesità • Cambiamento stile di vita

### CORRISPONDENZA

LUCIANA DI GERONIMO  
ldigero@tiscali.it

### Riassunto

"Distretto di Milazzo in Sintonia" è una ricerca intervento che ha l'obiettivo di incidere positivamente sul cambiamento dello stile di vita di soggetti obesi e sovrappeso, utilizzando lo strumento dell'integrazione in rete tra vari attori. Il progetto, che utilizza strumenti innovativi come il gruppo di AutoMutuoAiuto, si pone il compito di valutare l'impatto dell'attività fisica sul decremento ponderale dei partecipanti e determina una ricaduta sul cambiamento culturale dello stile di vita dell'intera comunità.

### Premessa: vantaggi di un corretto stile di vita

È ormai noto da tempo che il cambiamento dello stile di vita (educazione alimentare e attività fisica soprattutto, oltre che lotta al tabagismo e all'abuso di alcol) nei soggetti a rischio, obesi, con sindrome dismetabolica, e diabetici *in primis*, riduce l'incidenza di complicanze cardiovascolari<sup>1</sup>.

I dati della letteratura sono unanimi nel considerare un corretto stile di vita l'approccio fondamentale per ritardare la progressione dallo stato di pre-diabete allo stato di diabete conclamato, più ancora che la terapia farmacologica con metformina<sup>2</sup>.

Un'attività fisica regolare interverrebbe positivamente non soltanto nella prevenzione dell'insulino-resistenza, ma anche nel trattamento del diabete mellito non insulino-dipendente<sup>3</sup>.

D'altra parte, l'alto rischio cardiovascolare e lo stato di pre-diabete sono spesso correlati con la sindrome metabolica, e questa a sua volta con il sovrappeso e l'obesità.

Il passaggio da una vita sedentaria a una fisicamente attiva dimostrerebbe una riduzione del rischio relativo di morte del 44% a 19 anni di distanza rispetto ai sedentari, documentando l'effetto del cambiamento dello stile di vita anche in soggetti che in precedenza non svolgevano alcuna attività fisica<sup>4</sup>.

La relazione tra quantità di esercizio ed effetto sui fattori di rischio coronarico è stata riportata da alcuni studi che ne hanno valutato l'impatto globale, documentando una riduzione dell'indice di rischio maggiore nei soggetti che effettuavano attività fisica più volte la settimana<sup>5-8</sup>. Altri recenti lavori hanno dimostrato inoltre che l'esercizio fisico ha conseguenze positive anche sulla depressione, specie lieve e moderata<sup>9</sup>, nella depressione in gravidanza e nella depressione post-partum, oltre che nella fibromialgia e in altre patologie reumatiche<sup>10</sup>.

È dunque ormai chiaro a tutti che sperimentare modalità nuove di cambiamento dello stile di vita avrebbe un grosso impatto sulle complicanze cardiovascolari e sulla spesa sanitaria ad esse correlata.

Occorre pertanto riflettere sulla motivazione per cui il dispiegamento di risorse sulla prevenzione continua a essere assolutamente irrisoria rispetto alla grande quantità di mezzi impiegati per la terapia farmacologica delle stesse. Tra le possibili cause potrebbero esserci le seguenti:

1. la difficoltà del cambiamento nell'adulto;
2. il persistente prevalere del modello culturale della "dieta", tuttora dominante, sul modello

“educazione alimentare e al cambiamento dello stile di vita” per affrontare il problema del sovrappeso e dell'obesità, malgrado alla luce dei fatti il primo si stia rivelando fallimentare;

3. la mancata integrazione delle risorse;
4. la mancanza di verifiche sui metodi adottati.

## Eppure basterebbe una riduzione di peso del 5-10%!

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno osservato che una perdita di peso corporeo del 5-10% è in grado di determinare significativi benefici e di ridurre la maggior parte delle complicazioni associate all'obesità<sup>11</sup>.

Riccardo Dalle Grave, Responsabile U.O. di Riabilitazione Nutrizionale Villa Garda, sostiene ad esempio che attualmente disponiamo di due trattamenti non chirurgici dell'obesità che dimostrano di essere in grado di determinare una perdita di peso corporeo del 10%: la *terapia comportamentale* e la *terapia farmacologica*<sup>12</sup>.

Purtroppo, anche queste due forme di trattamento non hanno dato evidenze di riuscire a mantenere i risultati oltre i due anni. Negli ultimi anni sono stati effettuati alcuni tentativi per cercare di migliorare i risultati a lungo termine della terapia comportamentale, adottando modelli di cura continuativa (*continuous care*). I risultati ottenuti sono stati però deludenti: questa forma di terapia, infatti, sembra ritardare ma non evitare la ricaduta<sup>13</sup>.

Inoltre, è stato visto che i soggetti che riescono a mantenere il peso corporeo perduto conservano nel tempo tre comportamenti:

- fanno costantemente attività fisica;
- consumano una dieta povera di grassi;
- controllano periodicamente il loro peso corporeo<sup>14</sup>.

## Un progetto integrato per il cambiamento dello stile di vita: impariamo dal modello diabete ...

Noi riteniamo che il medico di medicina generale (MMG) abbia un ruolo fondamentale nell'incentivare percorsi individualizzati finalizzati al cambiamento dello stile di vita.

Nasce da questa premessa l'esperienza che un gruppo di MMG sta tentando a Milazzo, in un progetto integrato insieme all'Agenzia di Sanità Pubblica (ASP), al Distretto di Milazzo, alla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), a una casa farmaceutica e a un gruppo di volontari. Il progetto, intitolato “Distretto di Milazzo in Sintonia”, prende spunto da una iniziativa della SIMG del 2007 che mirava a raccogliere idee e progetti sul tema della comunicazione efficace per la promozione della salute e del benessere, attraverso il piano EIS (Entriamo in Sintonia).

In quella occasione inviammo un progetto che fu selezionato e premiato al Congresso Regionale del Veneto e al 24° Congresso Nazionale SIMG di Firenze del 2007 nell'ambito dell'iniziativa “Entriamo in Sintonia”.

Ritenendo importante la modalità di comunicazione tra medici e pazienti, abbiamo pensato a un progetto strutturato nel modo seguente.

Gli obiettivi generali sono:

- migliorare la qualità di vita dei pazienti obesi e sovrappeso;
- educare al cambiamento dello stile di vita sedentario e improntato al disordine alimentare, a favore di abitudini più attive e più attente a una corretta alimentazione.

Gli obiettivi specifici sono:

- migliorare l'abilità dei medici nelle modalità di comunicazione medico-paziente;
- stimolare i medici all'ascolto attivo della persona e all'identificazione dei “fattori motivazionali” di ciascun paziente;
- fornire ai pazienti con problemi di obesità e sovrappeso strumenti diversi che permettano progetti preventivi individualizzati per l'approccio al loro problema.

I destinatari del progetto sono:

- giovani adulti e adulti di età compresa tra 25 e 65 anni, di entrambi i sessi, in sovrappeso e/o obesi, con un regime di vita sedentario.

La durata del progetto è di 3 anni, dal 2009 al 2012.

Le azioni previste sono essenzialmente di 3 tipi:

1. *La formazione dei MMG* alla comunicazione medico-paziente, all'inquadramento e alla terapia dell'obesità: 2 eventi formativi annui per 3 anni. Sono già stati realizzati 3 eventi formativi:
  - “cambiamento dello stile di vita e Medicina Generale: un modello di integrazione possibile”;
  - “il MMG e il cambiamento: dall'informazione alla comunicazione”;
  - “meno diete, più movimento”.

Sono in preparazione altri eventi formativi sui disturbi del comportamento alimentare e sulle complicanze dell'obesità. Durante le occasioni formative, i medici partecipanti vengono messi al corrente dello stato di avanzamento della ricerca in corso.

2. *I gruppi di AutoMutuoAiuto settimanali (AMA)* in presenza delle *helper* (operatrici professionali del distretto), durante i quali i pazienti obesi e/o sovrappeso controllano il proprio peso e si aiutano reciprocamente, in un clima non giudicante, a mantenere le regole di educazione alimentare e a svolgere attività fisica. I partecipanti, con l'aiuto del gruppo, riescono a superare meglio i momenti di crisi, e soprattutto a conoscere e gestire le emozioni che inducono a comportamenti alimentari poco corretti. I principali strumenti utilizzati nel gruppo sono:
  - il diario alimentare, fondamentale per aiutare le persone a conoscere i propri specifici punti di debolezza (grandi abbuffate, mangiare per noia, ecc.) (Tab. I);
  - la tabella calorica degli alimenti;
  - “il raccontarsi”, lo strumento principale del gruppo AMA, perché, come dice Duccio Demetrio, “fermarsi un attimo

Tabella I. Diario alimentare.

| GIORNO            |              | DATA    |       |   |                     |
|-------------------|--------------|---------|-------|---|---------------------|
| DIARIO ALIMENTARE |              |         |       |   |                     |
| Ora               | Tipo di cibo | Calorie | Luogo | * | Contesto e commenti |
|                   |              |         |       |   |                     |

## DIARIO DELL'ATTIVITÀ FISICA

|  |  |
|--|--|
| Attività sedentaria                      |  |
| Stile di vita attivo (n. passi)          |  |
| Esercizio fisico formale (tipo e durata) |  |

a riflettere, a far ordine, a mettersi in ordine ... è una forma silenziosa, gratuita, invisibile di cura di sé<sup>15</sup>.

3. *La formazione dei pazienti*, attraverso incontri mensili in plenaria di tutti i gruppi AMA sui vantaggi dell'educazione alimentare e dell'attività fisica, che diventa anche l'occasione per il coordinamento delle attività comuni dei gruppi (collegamento telematico, iniziative di camminamento, ecc.). È stata ormai istituzionalizzata la riunione di ogni primo martedì del mese nell'Aula Magna dell'Ospedale di Milazzo.

All'interno del progetto, il compito dei MMG (dieci, nel Distretto di Milazzo), è:

1. l'arruolamento dei pazienti obesi e sovrappeso (dieci per ogni MMG);
2. l'arruolamento di un gruppo di controllo, sovrapponibile per età, rappresentato da pazienti obesi e sovrappeso che acce-

dono all'ambulatorio del MMG, gestito con i comuni consigli e le comuni diete nell'ambulatorio del MMG;

3. il controllo mensile del peso, circonferenza vita e livello di attività fisica dei pazienti di entrambi i gruppi;
4. l'attenzione ai casi complessi (che non perdono peso, che non si presentano agli appuntamenti), allo scopo di ridurre il *drop out*, che è previsto essere del 50%.

I compiti del Distretto sono invece:

1. ospitare nella propria struttura i gruppi di auto-aiuto settimanali e i gruppi educazionali mensili;
2. fornire il lavoro di:
  - operatori professionali di supporto ai gruppi AMA;
  - psicoterapeuti per i colloqui di ingresso e consulenze ai singoli partecipanti o ai gruppi;
  - un *project manager* con il compito di raccogliere ed elaborare i dati dei pazienti;

3. elaborare i risultati della ricerca.

Poniamoci un obiettivo limitato, ma raggiungibile e soprattutto ... misurabile.

Ovvero: come applicare il modello SIMG (ciò che non misuriamo e registriamo non esiste) alle nostre iniziative sul cambiamento dello stile di vita.

Poiché riteniamo che obiettivi di piccola entità abbiano maggiore probabilità di essere realizzati, ci siamo dati indicatori limitati, ma raggiungibili:

1. riduzione dell'indice di massa corporea (BMI) in misura di:
  - a) 5% nel primo anno;
  - b) mantenimento del peso nel secondo anno;
  - c) mantenimento del peso nel terzo anno;
2. riduzione della circonferenza vita in misura di:
  - a) 5% nel primo anno;
  - b) mantenimento della circonferenza vita nel secondo anno;
  - c) mantenimento della circonferenza vita nel terzo anno;
3. incremento dell'attività fisica:
  - a) di almeno una classe secondo i criteri Millewin (da assente a leggera, da leggera a media, con i criteri stabiliti da Millewin) nel primo anno;
  - b) mantenimento dell'attività fisica nei due anni successivi (Tab. II).

Alla fine del sesto mese dall'inizio del lavoro abbiamo verificato che:

**Tabella II.** Scala graduata attività fisica.

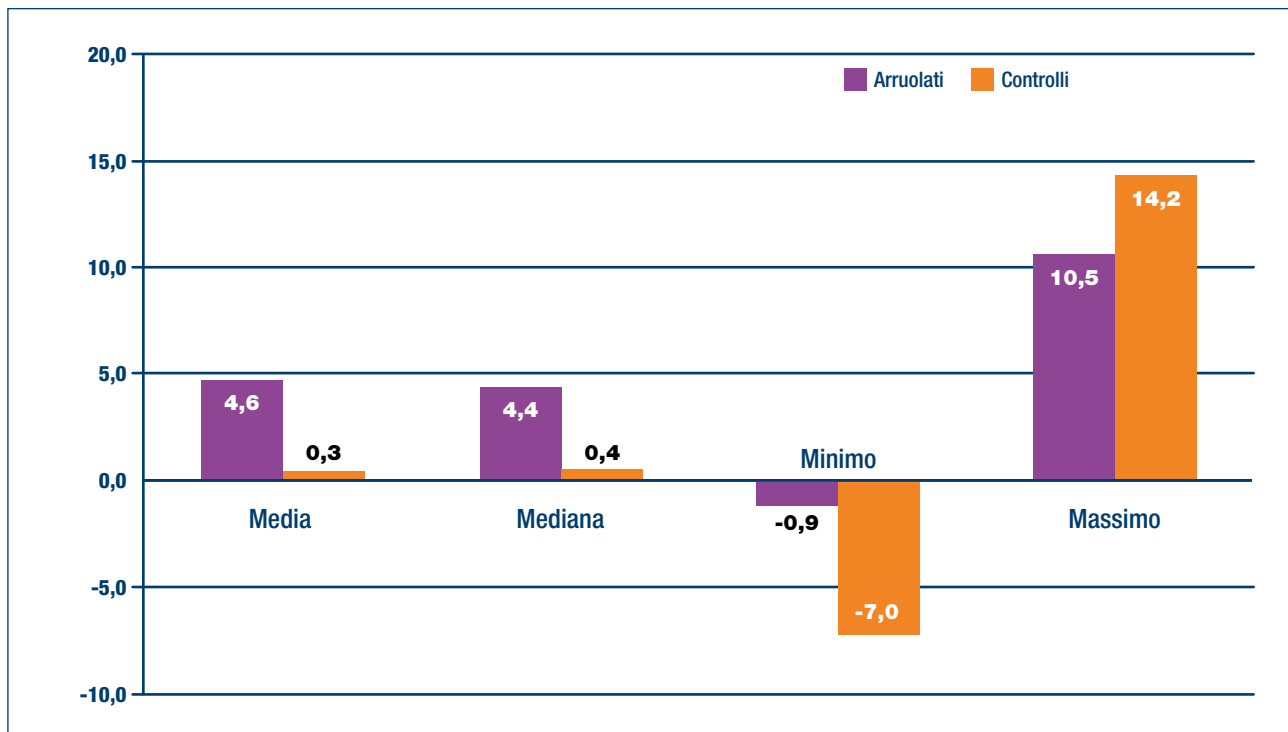
A: *assente*. Sul lavoro resta prevalentemente in posizione seduta, senza bisogno di alzarsi (impiegato, medico, operaio tessile, ecc.) e nel tempo libero fa solo attività sedentarie (televisione, lettura, cinema)

L: *leggera*. Sul lavoro sta in piedi o cammina molto, ma non porta o sposta pesi (normali lavori di casa, commesso, barista, postino, ecc.) e/o nel tempo libero cammina, va in bici, fa attività fisica (giardinaggio, bocce, ballo, ecc.) per meno di 4 ore la settimana

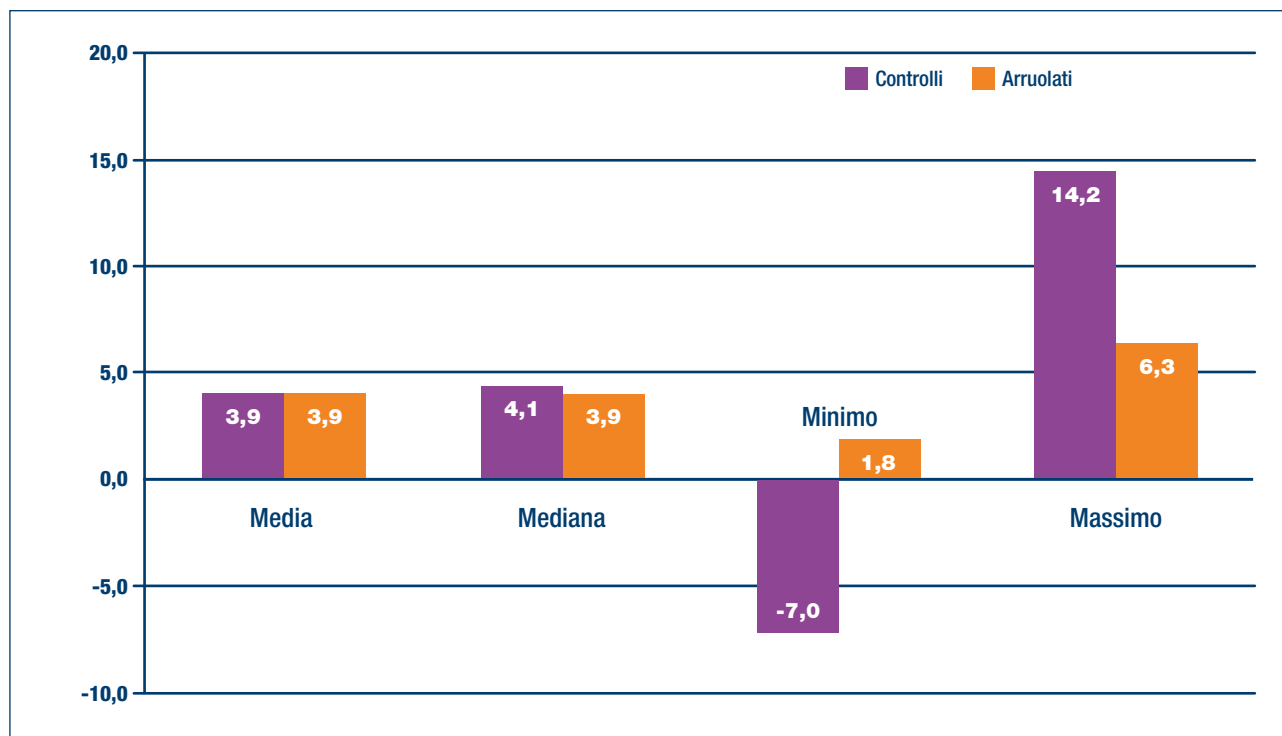
M: *media*. Cammina molto e porta o sposta pesi (lavori pesanti di casa, imbianchino, muratore, operaio meccanico, ecc.) e/o nel tempo libero cammina, va in bicicletta, fa attività fisica (giardinaggio, bocce, ballo, ecc.) per più di 4 ore la settimana

P: *pesante*. Porta o sposta grossi pesi (scaricatore, facchino, ecc.) e/o si allena sistematicamente o fa sport agonistico

- il decremento percentuale del peso nel gruppo arruolato è del 4,6% contro lo 0,3% del gruppo di controllo (Fig. 1);
- il calo ponderale è correlato significativamente con un'attività fisica effettuata regolarmente, di grado medio, confermando l'importanza dell'attività fisica nella riduzione del peso (Fig. 2).



**Figura 1.**  
Decremento percentuale BMI.



**Figura 2.**  
Raffronto attività “leggera” e calo percentuale del BMI.

## L'importanza di agire sulla diffusione culturale per mantenere il cambiamento ...

Durante il percorso progettuale è nata un'esigenza, percepita dagli utenti e realizzata con l'aiuto di esperti in educazione fisica che erano stati coinvolti nel lavoro a titolo volontaristico: disporre di uno strumento, poi identificato in un'Associazione Sportiva Dilettantistica, definita “ASD AMA CAMMINARE IN SINTONIA”, affiliata al CSI (Centro Sportivo Italiano), e ospitata a titolo gratuito da una scuola superiore, l'ITIS “E. Majorana”.

L'associazione sportiva ha consentito ai partecipanti di:

- disporre di una copertura assicurativa garantita dall'affiliazione al CSI e dal tesseramento a esso;
- pubblicizzare ed estendere alla comunità locale le proprie attività, che consistono essenzialmente nel camminamento e in attività di ginnastica dolce, effettuate nella palestra della scuola della quale i partecipanti sono ospiti;
- diffondere per via informatica le uscite pubbliche dell'associazione, che è presente su facebook, dove conta al momento 620 iscritti. L'associazione organizza uscite aperte all'intera comunità in luoghi di pregio culturale e paesaggistico, ad esempio attività di camminamento per il borgo antico della città, itinerari turistico-culturali tra le chiese antiche della città, o un percorso “garibaldino” nel recente anniversario dell'unità d'Italia (e della battaglia di Garibaldi contro i Borboni svoltasi a Milazzo).

## Conclusioni

Lo stato dell'arte del progetto, pur non essendo ancora concluso, ci regala risultati non ancora definitivi, ma certamente lusinghieri.

In particolare, sembra evidente la correlazione tra calo di peso e mantenimento dell'attività fisica, e di conseguenza pare emergere sempre più prepotente la necessità di incrementare le sperimentazioni in questa direzione.

Inoltre, appare evidente il vantaggio derivante dalla costruzione di una rete all'interno della quale siano presenti attori diversi, che integrano competenze personali e professionali diverse verso un obiettivo comune.

È palese che la Medicina Generale, il cui ruolo centrale nel sistema sanitario è indiscusso, deve comunque imparare a conoscere e utilizzare strumenti di intervento socio-relazionale (ad es. i gruppi AMA), integrandoli all'interno del proprio patrimonio esperienziale e terapeutico.

Ci auguriamo che iniziative come quella che stiamo portando avanti possano contribuire a creare un circolo virtuoso che renda irreversibile l'incremento della diffusione di uno stile di vita attivo e salutare.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Klein S, Burke LE, Bray GA, et al.; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the Ameri-*



- can College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67.
- 2 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group.* *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
  - 3 Ivy JL. *Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Sports Med* 1997;24:321-36.
  - 4 Blair SN, Kohl HW 3<sup>rd</sup>, Barlow CE, et al. *Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men.* *JAMA* 1995;273:1093-8.
  - 5 Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, et al. *Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men.* *Circulation* 1998;97:661-5.
  - 6 Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB, et al. *Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness. A randomized trial.* *JAMA* 1999;281:327-34.
  - 7 King AC, Haskell WL, Young DR, et al. *Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years.* *Circulation* 1995;91:2596-604.
  - 8 Tikkanen HO, Hamalainen E, Harkonen M. *Significance of skeletal muscle properties on fitness, longterm physical training and serum lipids.* *Atherosclerosis* 1999;142:367-78.
  - 9 Stammen R, Spijker J. *Physical training to treat depression [Article in Dutch].* *Tijdschr Psychiatr* 2009;51:821-30.
  - 10 Ortega E, Garcia E, Garcia JJ, et al. *Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances.* *Exerc Immunol Rev* 2009;15:42-65.
  - 11 National Institutes of Health. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report 1998.* *Obes Res* 1998;6(Suppl.2):51-209.
  - 12 Dalle Grave R. *Terapia comportamentale dell'obesità: progressi, problemi e prospettive future.* *GIDM* 2002;22:65-74.
  - 13 Dalle Grave R. *Il peso ragionevole... che cos'è, come raggiungerlo e come mantenerlo.* Verona: Positive Press 1994.
  - 14 Wing RR. *Successful long-term weight loss: findings from the National Weight Control Registry.* In: Guy Grand B, Ailhaud G, editors. *Progress in obesity research.* London: J. Libbey 1999, pp. 781-5.
  - 15 Duccio D. *Raccontarsi. L'autobiografia come cura di sé.* Milano: Raffaello Cortina Editore 1996: 49-50.

1. **Il passaggio da una vita sedentaria a una fisicamente attiva dimostrerebbe una riduzione del rischio relativo di morte a 19 anni di distanza rispetto ai sedentari:**
  - a. del 24%
  - b. del 34%
  - c. del 44%
  - d. del 54%
2. **Qual è l'entità della perdita di peso corporeo capace di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare?**
  - a. del 5%
  - b. del 10%
  - c. del 20%
  - d. del 30%
3. **Nel progetto "Distretto di Milazzo in Sintonia" qual è il calo di peso che si è ottenuto dopo sei mesi dall'inizio del progetto?**
  - a. del 3%
  - b. del 4%
  - c. del 4,6%
  - d. del 7,6%
4. **Il ruolo del gruppo di AutoMutuoAiuto nel progetto "Distretto di Milazzo in Sintonia" è:**
  - a. fornire ai medici uno strumento di condivisione delle proprie modalità di comunicazione medico-paziente
  - b. fornire ai partecipanti uno strumento per aiutarsi reciprocamente a controllare regolarmente il proprio peso, a condividere informazioni pratiche sulla propria alimentazione, a supportarsi nei momenti di crisi
  - c. fornire al team di lavoro del progetto un momento di scambio sullo stato di avanzamento dei lavori
  - d. tutti i precedenti

## Metformina e neoplasie

### Marco Gallo

S.C. Endocrinologia Oncologica DU,  
A.O.U. "San Giovanni Battista",  
Torino; COES, Centro Oncologico  
ed Ematologico Subalpino

#### PAROLE CHIAVE

Diabete • Tumori • Metformina

#### CORRISPONDENZA

MARCO GALLO  
mgallo4@molinete.piemonte.it

Nell'estate del 2009, destò molto clamore una serie di articoli pubblicati su *Diabetologia* nei quali si ventilava una possibile associazione tra l'utilizzo dell'analogo insulinico glargine e un aumentato rischio tumorale<sup>1</sup>. Tali segnalazioni derivavano da analisi epidemiologiche retrospettive, certamente deficitarie d'informazioni in merito a importanti fattori confondenti e relative a brevi periodi di follow-up. Al di là dei limiti metodologici di queste analisi, associati all'intrinseca difficoltà di dimostrare una relazione così importante tra patologie altamente eterogenee, il dibattito che ne è sorto ha fornito interessanti spunti di dialogo tra esperti di specialità e società scientifiche differenti, innescando un'insolita collaborazione multidisciplinare che ha prodotto documenti importanti quali il report di consenso pubblicato congiuntamente dall'*American Diabetes Association* e dall'*American Cancer Society*<sup>2</sup>.

In realtà, la preoccupazione in merito ai potenziali effetti mitogeni dell'insulina ha origini molto più lontane nel tempo, con le prime segnalazioni apparse in letteratura oltre 50 anni fa. Solo negli ultimi anni, tuttavia, è stata fatta maggior luce non solo sull'associazione tra il diabete stesso e le neoplasie, ma anche sulle basi fisiopatologiche che collegano le vie del metabolismo con quelle della replicazione cellulare. Il clamore destato dal possibile rischio di un analogo insulinico di recente introduzione ha messo in ombra un altro risultato emerso da queste analisi, e con chiarezza decisamente maggiore: il ruolo protettivo nei confronti dei tumori della metformina. Anche questo dato non è nuovo: gli ultimi anni hanno visto il susseguirsi di studi epidemiologici che hanno documentato una riduzione del rischio di vari tumori nei pazienti trattati con la biguanide, sia in termini assoluti, sia (soprattutto) nel confronto con le altre terapie antidiabetiche.

### Associazione tra diabete e neoplasie

Malgrado le difficoltà nel porre in relazione condizioni patologiche tanto eterogenee (diabete di tipo 1, di tipo 2 o secondario; neoplasie diverse di organi differenti; complicanze e comorbidità; fattori confondenti legati allo stile e alle abitudini di vita), evidenze sempre più solide dimostrano l'esistenza di un'associazione significativa tra diabete e tumori. La presenza di diabete, soprattutto di tipo 2, conferisce un significativo aumento del rischio di varie patologie oncologiche attraverso meccanismi diversi, in parte noti. Anche l'obesità (condizione frequente nel diabete di tipo 2) si associa a un incremento del rischio neoplastico, ma questo non basta a spiegare la relazione diabete/neoplasie (Tab. I). Altri fattori probabilmente coinvolti in questo link sono l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria, l'iperglicemia, la condizione di flogosi cronica e i farmaci impiegati per il trattamento delle due condizioni (Fig. 1). L'invecchiamento della popolazione e la diffusione del diabete e delle patologie oncologiche rendono la comprensione dei legami patogenetici e delle possibili strategie preventive di massima importanza, per le politiche sanitarie del XXI secolo.

Oltre a conferire un aumentato rischio di malattia, l'effetto sfavorevole del diabete in campo oncologico si estende alla prognosi: diversi studi hanno documentato come le persone trattate per diversi tipi di neoplasie abbiano una sopravvivenza libera da malattia, libera da recidive e complessiva inferiori in presenza di diabete. È possibile che i soggetti diabetici ricevano

**Tabella I.** Rischio relativo (RR) d'insorgenza di patologie tumorali in varie sedi associato alla presenza di obesità, diabete di tipo 1 e 2, ed elevati livelli basali di IGF-1. Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, il carcinoma della prostata è l'unica neoplasia con un RR d'insorgenza ridotto.

| OBSITÀ  | RR    |
|---|-------|
| Mammella (post-menopausa), endometrio           | 1-2   |
| Esofago (adenocarcinoma), colon-retto, pancreas |       |
| Fegato, vie biliari                             |       |
| Tiroide, rene, melanoma                         |       |
| Leucemia, mieloma multiplo                      |       |
| DIABETE DI TIPO 1                               |       |
| Endometrio, stomaco                             | > 2   |
| Cervice uterina                                 | 1-2   |
| Vescica, pancreas                               | ?     |
| DIABETE DI TIPO 2                               |       |
| Fegato, pancreas, endometrio                    | ≥ 2   |
| Colon-retto, rene, vescica, linfoma non-Hodgkin | 1-2   |
| Polmone   | ~ 1   |
| Prostata  | < 1   |
| ELEVATI LIVELLI DI IGF-1                        |       |
| Prostata  | 1-5   |
| Mammella (pre-menopausa)                        | 1-3,5 |
| Colon-retto                                     | 1-2,5 |
| Polmone   | ?     |

diagnosi tumorali più tardive (per sottoutilizzo delle indagini di screening), che vengano sottoposti a trattamenti meno aggressivi (ad es. per la presenza di complicanze croniche), che ottengano peggiori risposte dalle terapie antitumorali o che siano esposti a una maggiore aggressività delle cellule neoplastiche, proliferanti in un ambiente di cronica iperglicemia/iperinsulinemia.

## Obesità e tumori

Molte neoplasie presentano un'incidenza aumentata nei soggetti sovrappeso od obesi; elevati livelli di BMI (*Body Mass Index*, indice di massa corporea), inoltre, si associano a una mortalità aumentata per la maggior parte delle patologie oncologiche. Tra le varie ipotesi interpretative fornite per spiegare quest'associazione: 1) l'incremento delle cellule adipose si accompagna a un'aumentata azione aromatasica e a una diminuzione delle SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*), con una maggiore disponibilità di estrogeni che potrebbe svolgere un ruolo importante in alcune neoplasie ormonodipendenti femminili; 2) l'obesità si associa a una riduzione dei livelli di adiponectina e a un aumento di quelli di leptina, interleuchina 6 (IL-6) e *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ); 3) la presenza di un aumentato stress ossidativo,

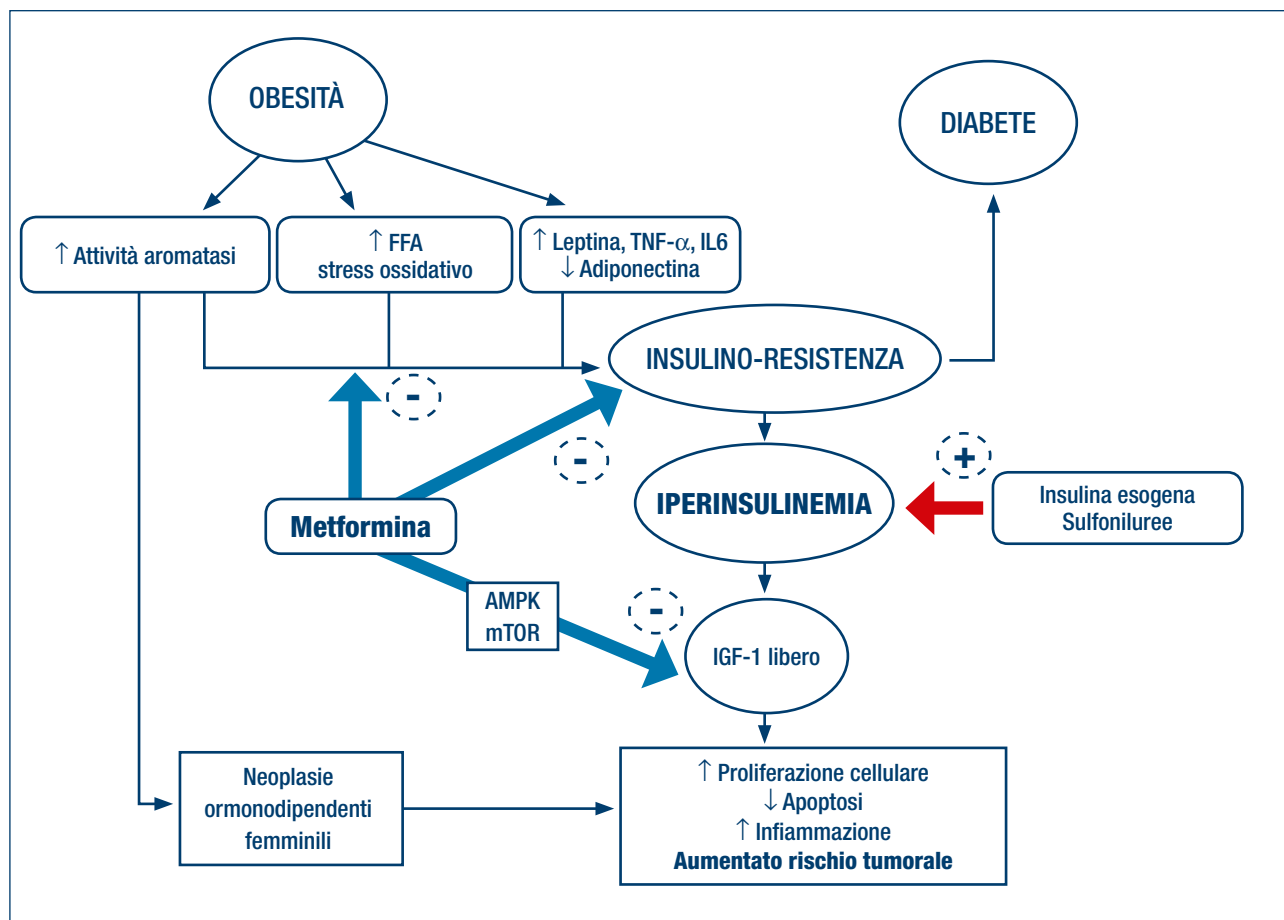
che svolgerebbe un'azione favorente sulla proliferazione, la resistenza all'apoptosi e l'angiogenesi dei tumori, interferendo con le capacità di riparazione dei danni del DNA; 4) l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria. Questi e altri meccanismi agirebbero sinergicamente, e non alternativamente. È stato documentato come una riduzione (volontaria) del peso si accompagni a una diminuzione del rischio tumorale, ben evidente in alcuni studi su coorti di soggetti sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica<sup>3</sup>. Inoltre, evidenze sempre maggiori sottolineano l'effetto antitumorale di variazioni dello stile di vita attraverso la modificazione della dieta e l'aumento dell'attività fisica. Tali modificazioni comportamentali agirebbero non solamente prevenendo l'insorgenza dei tumori (dato consolidato), ma anche modificandone in senso favorevole la prognosi<sup>4,5</sup>. È ipotizzabile che questo ruolo venga svolto sia in maniera diretta, attraverso l'interazione con le vie cellulari coinvolte nell'utilizzo dei nutrienti e nella replicazione, sia in maniera indiretta, riducendo il peso.

## Iperinsulinemia e tumori

L'iperinsulinemia (compensatoria nei confronti dell'insulino-resistenza) è uno dei principali meccanismi ipotizzati alla base dell'aumentato rischio tumorale nei soggetti obesi e/o diabetici. È ormai dimostrato come l'insulina sia un fattore di crescita strutturalmente simile all'*Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) e all'IGF-II, in grado di svolgere (oltre alle ben note azioni metaboliche) effetti mitogeni attraverso il legame con il recettore dell'IGF (IGF-R). In condizioni normali l'insulina presenta scarsa affinità per l'IGF-R, legandosi al suo recettore specifico (che condivide con l'IGF-R un'elevata affinità strutturale). In presenza di iperinsulinemia (endogena o esogena, ossia farmacologica), parte dell'effetto insulinico si esplicherebbe attraverso le vie di replicazione controllate dagli IGF-R. Le sperimentazioni condotte negli ultimi anni, alle quali ha fornito un vivace contributo la ricerca italiana, hanno rivelato una situazione ancora più complessa; in condizioni particolari (placenta e tessuti fetali, ma anche nelle cellule tumorali) vi è un'aumentata espressione di un'isoforma del recettore insulinico (isoforma A) molto simile all'IGF-R (con il quale quest'ultimo può costituire eterodimeri), in grado di esercitare un'azione prevalentemente mitogena. Anche l'insulino-resistenza, limitata all'isoforma recettoriale B (quella tipica dell'azione metabolica dell'insulina), rappresenta quindi una condizione in grado di privilegiare gli effetti favorevoli la replicazione di elevati livelli circolanti d'insulina. Le cellule tumorali, pertanto, sarebbero particolarmente sensibili agli effetti proliferativi dell'iperinsulinemia, sia perché esprimono più recettori per l'insulina, sia per l'incremento relativo dell'isoforma A<sup>6,7</sup>.

## Iperglicemia e tumori

Non tutti i soggetti obesi e/o diabetici sono insulino-resistenti, così come non tutti quelli insulino-resistenti sono obesi e/o diabetici. Un'interessante conferma del ruolo dell'iperinsulinemia proviene dai risultati preliminari dello studio prospettico europeo Me-Can (*Metabolic syndrome and Cancer project*)<sup>8</sup>, volto



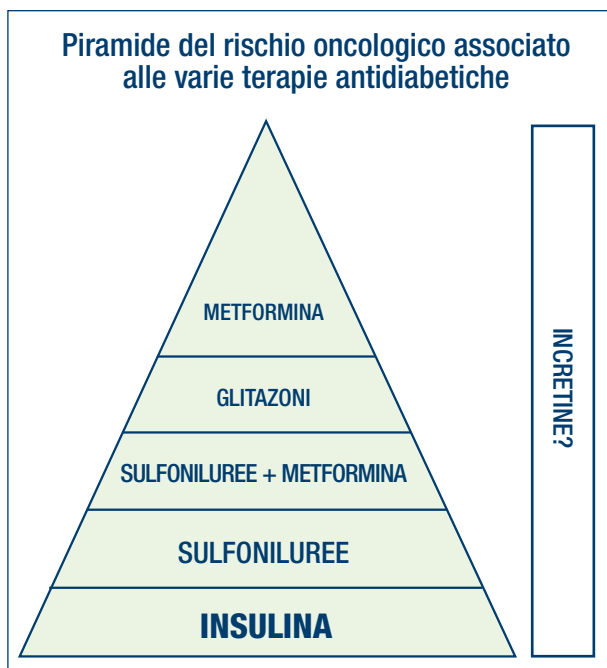
**Figura 1.**

Relazione tra obesità, diabete, iperinsulinemia, farmaci antidiabetici e modificazione del rischio tumorale.

a valutare l'associazione tra glicemia e rischio tumorale su oltre 500.000 soggetti. Lo studio ha confermato un'aumentata incidenza di neoplasie incidenti e fatali tra gli individui di entrambi i sessi con livelli più elevati di glicemia basale, in maniera indipendente dal BMI o da altri fattori confondenti come il fumo. Un dato particolarmente interessante è che il rischio inizia ad aumentare ben al di sotto dei valori di glicemia considerati diagnostici per IFG (alterata glicemia a digiuno) (110 mg/dl) o per diabete (126 mg/dl). Una possibile interpretazione è che siano proprio i soggetti con livelli glicemici in aumento a presentare i livelli circolanti d'insulina più elevati, legati alla sovrapproduzione delle beta-cellule impegnate nel tentativo di compensare le incrementate esigenze. L'aumento del rischio si confermerebbe nei pazienti che sviluppano IFG e IGT (alterata tolleranza al glucosio)<sup>9</sup>, persistendo l'iperinsulinemia (non più del tutto compensatoria). Anche in assenza di iperinsulinemia, è stato tuttavia ipotizzato che l'iperglicemia possa favorire la proliferazione delle cellule tumorali, attraverso vari meccanismi: 1) fornendo substrato energetico a cellule trasformate in senso maligno, vivacemente replicanti e ad aumentato fabbisogno glicolitico (c.d. ipotesi Warburg); 2) deprimendo le difese immunitarie cellulomediata; 3) favorendo i processi infiammatori attraverso un aumento dello stress ossidativo.

## Terapie antidiabetiche e tumori

Quanto sopra esposto fornisce plausibilità biologica sufficiente per giustificare i dati di varie analisi, che hanno riscontrato come la terapia insulinica e quella con secretagoghi (i quali stimolano la produzione endogena dell'ormone) si associno a un incrementato rischio oncologico. Altri farmaci, quali i glitazoni (e probabilmente le incretine, disponibili da troppo poco tempo), avrebbero un effetto neutro, mentre la metformina si associa a una riduzione del rischio (Fig. 2). L'esistenza di un'associazione epidemiologica non è sufficiente a dimostrare una relazione causa-effetto, potendo essere viziata da vari fattori confondenti: i soggetti con necessità di terapia con sulfoniluree, o soprattutto con insulina, sono generalmente quelli con un peggior grado di compenso glicemico, che potrebbe essere responsabile di per sé di un'aumentata predisposizione a sviluppare tumori. L'analisi dei dati, inoltre, è molto complessa per la presenza di numerose variabili: durata del trattamento, dosaggi impiegati, variabilità degli schemi e associazioni di classi farmacologiche diverse, grado di compenso glicemico, influenza dell'iperglicemia post-prandiale, esistenza di complicanze d'organo e di comorbilità. Ciononostante, molte analisi concordano nel rilevare un maggior rischio di diagnosi di patologie tumorali in soggetti esposti a ele-



**Figura 2.**

Relazione tra terapie antidiabetiche e rischio tumorale (dalla base all'apice il rischio ipotizzato è rappresentato in ordine decrescente; l'effetto delle incretine è ancora ignoto).

vati livelli d'insulinemia; va anche ricordato come la sperimentazione della prima insulina ricombinante umana per via inalatoria sia stata sospesa dopo l'osservazione di un'augmentata incidenza di carcinoma polmonare. Recentemente, una rielaborazione dei dati di uno studio di coorte canadese ha tentato di calcolare il rischio di mortalità tumorale sulla base non solamente delle terapie antidiabetiche impiegate, ma anche del periodo di esposizione a ciascuna di esse, confermando un *Hazard Ratio* (HR) pari a 0,80 per chi aveva assunto metformina (da sola o in associazione con sulfoniluree) rispetto ai pazienti trattati con sole sulfoniluree (gruppo di riferimento, pertanto HR = 1). L'HR aumentava quindi nei pazienti passati a terapia insulinica, in maniera proporzionale al dosaggio (HR da 2,22 a 6,40)<sup>10</sup>. Se poi glargine e B10Asp (ritirata dalla sperimentazione), in virtù di una maggiore affinità per il recettore dell'ormone, di un tempo di dissociazione più prolungato e di una più potente attività mitogena, possano conferire un rischio ulteriormente aumentato rispetto all'insulina umana o agli altri analoghi è (come noto) attualmente oggetto d'intenso dibattito.

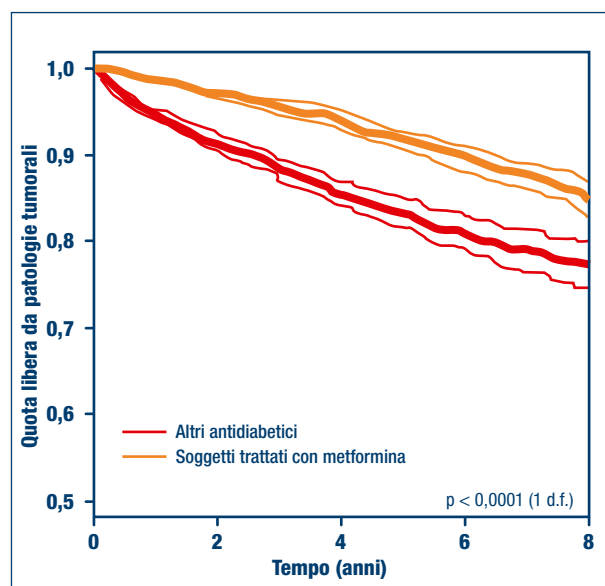
Uno dei primi studi a lasciar intravedere un potenziale benefico della metformina sulla mortalità per tumori era stato l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), che aveva mostrato una riduzione (seppur non significativa) della mortalità per cancro nei soggetti trattati con la biguanide. Vari studi osservazionali hanno successivamente confermato come il trattamento con metformina (rispetto ad altre terapie antidiabetiche) si associasse a un rischio ridotto di tumore<sup>10-15</sup> (Fig. 3), a una migliore risposta alle terapie antitumorali<sup>16</sup> e a una diminuzione della mortalità per cancro<sup>17</sup>

(Fig. 4). Le evidenze attuali, riguardanti soprattutto il carcinoma della mammella e quello del pancreas, sembrano indicare un'efficacia antitumorale tale da far proporre l'impiego della metformina anche al di fuori del contesto diabetologico<sup>12 18</sup>.

## Meccanismi d'azione antitumorale della metformina

La metformina, uno dei farmaci di più consolidato e comune impiego nella terapia del diabete, agisce inibendo la gluconeogenesi epatica con la conseguente riduzione dei livelli di glicemia e insulinemia circolanti. L'effetto sull'insulino-resistenza può contribuire, ma non bastare a spiegare la supposta azione antitumorale della metformina: se così fosse, otterremmo infatti risultati migliori con i glitazoni, più potenti delle biguanidi da questo punto di vista, ma con un effetto sui tumori verosimilmente neutrale. Dopo le prime segnalazioni su possibili effetti antiproliferativi e pro-differenziativi su linee tumorali *in vitro*, sono stati presentati studi osservazionali che hanno descritto un'augmentata incidenza di neoplasie nei diabetici trattati con tali farmaci; la metanalisi più credibile dei trial clinici sul rosiglitazone non evidenzia una variazione statisticamente significativa del rischio tumorale<sup>19</sup>. Altrettanto vale per l'effetto anti-iperglicemizzante della metformina: se l'iperglicemia svolgesse un ruolo chiave di per sé, altri antidiabetici con una maggiore efficacia ipoglicemizzante si assocerebbero ad attività antitumorali superiori.

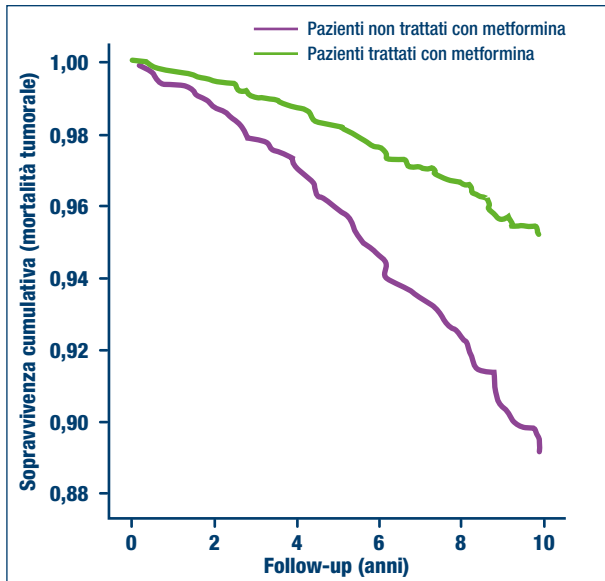
Studi di laboratorio hanno dimostrato come la metformina sia in grado d'inibire la replicazione cellulare, ridurre la formazione di colonie e causare l'arresto parziale del ciclo cellulare in varie



**Figura 3.**

Diagramma di Kaplan-Meier (con IC 95%) relativo alle diagnosi tumorali formulate nel periodo di follow-up tra soggetti trattati con diverse terapie antidiabetiche (riproduzione autorizzata da Libby et al.<sup>24</sup>).





**Figura 4.** Curve di sopravvivenza complessiva per patologie tumorali nello studio ZODIAC-16 (riproduzione autorizzata da Landman et al. 17).

linee tumorali<sup>20,21</sup>. Nei topi, è stato documentato come l'attività antineoplastica della metformina sia maggiore in associazione con diete ad alto contenuto energetico, associate a iperinsulinemia e a crescita tumorale accelerata<sup>22</sup>, rispetto ad alimentazioni controllate. Secondo altri studi, la metformina inibirebbe selettivamente le cellule staminali del carcinoma mammario<sup>23</sup>. Studi epidemiologici hanno confermato l'effetto vantaggioso della metformina nella prevenzione di varie neoplasie<sup>10,13,24,25</sup>, così come nella riduzione della mortalità per tumori<sup>17</sup>, pur senza riuscire a dimostrare una relazione causale. È ovviamente possibile che la popolazione trattata con la biguanide possa avere una riduzione del rischio di patologie tumorali per fattori diversi dal trattamento antidiabetico (*bias* di selezione); d'altra parte, i soggetti in terapia con metformina hanno generalmente un maggior grado di sovrappeso rispetto a chi, per esempio, utilizza sulfoniluree, con un rischio oncologico potenziale pertanto superiore. In ogni caso, tutti gli studi osservazionali sulla relazione tra terapia con metformina e tumori puntano, seppur con i loro limiti, nella stessa direzione.

Stando all'interpretazione più accreditata, la metformina eserciterebbe il proprio meccanismo d'azione molecolare a valle del recettore insulinico attraverso l'induzione della proteina chinasi attivata dall'AMP (AMPK), sensibile alle modificazioni intracellulari del rapporto AMP/ATP, e della serina/treonina chinasi regolatrice LKB1 (noto oncosoppressore coinvolto nella genesi del carcinoma polmonare e di quello del pancreas, in qualità di regolatore chiave del metabolismo e della polarità cellulari)<sup>26</sup>. LKB1 sarebbe anche responsabile dell'effetto antitumorale dell'attività fisica, fungendo da bersaglio comune di due strategie (metformina e modificazione dello stile di vita) già comunemente sfruttate nella terapia del diabete e nella prevenzione cardiovascolare. L'attivazione dell'AMPK, oltre a regolare diversi passaggi metabolici,

inibisce la via PI3K/AKT/mTOR, la quale influenza a sua volta la sintesi proteica, la proliferazione e l'apoptosi delle cellule tumorali<sup>20</sup>.

Occorre poi ricordare come la metformina eserciti un effetto favorevole sul peso corporeo, soprattutto se raffrontata con le sulfoniluree e l'insulina; anche questa caratteristica potrebbe entrare in gioco nel giustificare l'associazione con una riduzione del rischio d'incidenza e mortalità di varie patologie tumorali. Tale meccanismo entrerebbe in gioco, seppur indirettamente, nella prevenzione del carcinoma mammario, essendosi osservato come la metformina sia in grado di migliorare l'iperandrogenismo, e in particolare l'aumento dei livelli di testosterone, nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico, spesso sovrappeso. Livelli elevati di testosterone rappresentano infatti un riconosciuto fattore di rischio per l'insorgenza e la recidiva delle neoplasie mammarie post-menopausali<sup>27</sup>. Gli effetti vantaggiosi della metformina sull'assetto lipidico (associati a quelli sulla sensibilità insulinica) potrebbero poi essere alla base di un effetto protettivo nei confronti della steatoepatite, condizione predisponente all'insorgenza di cirrosi e di epatocarcinoma<sup>28</sup>.

Un ultimo meccanismo ipotizzato riguarda un supposto ruolo immunomodulante della metformina, osservato sui linfociti memoria CD8<sup>+</sup> di modelli murini, grazie al quale la molecola eserciterebbe un'influenza diretta sull'immunocompetenza cellulomediata<sup>29</sup>. Sulla base del razionale fisiopatologico, degli studi sperimentali e dei dati epidemiologici, sono in fase di avvio diversi trial clinici sull'impiego della metformina nella prevenzione (primaria e secondaria) del carcinoma mammario. Resta da capire se la metformina possa risultare attiva su tutti i gruppi di pazienti, o se il beneficio sia limitato a sottogruppi specifici (ad es., quelli con iperinsulinemia).

## Conclusioni

Uno dei dati più interessanti emersi dalla ricerca clinica del XX secolo, grazie allo studio UKPDS, è che la metformina è in grado di ridurre l'insorgenza delle complicanze croniche del diabete, comprese quelle cardiovascolari. I dati degli ultimi anni stanno evidenziando come i tumori debbano essere compresi tra le complicanze croniche del diabete, e anche in questo caso la terapia con metformina (sicura, economica e ben consolidata) potrebbe fornire dei vantaggi concreti. La modificazione della dieta e dello stile di vita svolgono un ruolo cruciale nella prevenzione dell'obesità, del diabete, delle patologie cardiovascolari e di quelle oncologiche. L'inserimento della metformina quale farmaco di prima scelta da parte dei principali algoritmi terapeutici per il diabete (e forse il suo impiego in prevenzione primaria) potrebbe risultare ulteriormente rafforzato dalla conferma definitiva di un potenziale effetto chemiopreventivo antitumorale.

## Bibliografia

- Smith U, Gale EA. *Does diabetes therapy influence the risk of cancer?* *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. *Diabetes and cancer: a consensus report.* *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.

- <sup>3</sup> Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al. *Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial.* *Lancet Oncol* 2009;10:653-62.
- <sup>4</sup> Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, et al. *Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan.* *Am J Epidemiol* 2008;168:391-403.
- <sup>5</sup> Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. *Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity.* *J Clin Oncol* 2007;25:2345-51.
- <sup>6</sup> Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases.* *Arch Physiol Biochem* 2008;114:23-37.
- <sup>7</sup> Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. *Diabetes and cancer.* *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
- <sup>8</sup> Stocks T, Rapp K, Bjørge T, et al. *Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts.* *PLoS Med* 2009;6:e1000201.
- <sup>9</sup> Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, et al. *Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States.* *Am J Epidemiol* 2003;157:1092-100.
- <sup>10</sup> Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, et al. *Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure.* *Diabetologia* 2010;53:1631-7.
- <sup>11</sup> Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients.* *BMJ* 2005;330:1304-5.
- <sup>12</sup> Currie CJ, Poole CD, Gale EA. *The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes.* *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
- <sup>13</sup> Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. *Sulphonylureas and cancer: a case-control study.* *Acta Diabetol* 2009;46:279-84.
- <sup>14</sup> Wright JL, Stanford JL. *Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study.* *Cancer Causes Control* 2009;20:1617-22.
- <sup>15</sup> Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. *Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer.* *Diabetes Care* 2010;33:1304-8.
- <sup>16</sup> Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. *Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer.* *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.
- <sup>17</sup> Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. *Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16.* *Diabetes Care* 2010;33:322-6.
- <sup>18</sup> Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. *Metformin in breast cancer: time for action.* *J Clin Oncol* 2009;27:3271-3.
- <sup>19</sup> Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials.* *Diabetes Care* 2008;31:1455-60.
- <sup>20</sup> Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al. *Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells.* *Cancer Res* 2007;67:10804-12.
- <sup>21</sup> Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. *Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro.* *Cell Cycle* 2009;8:909-15.
- <sup>22</sup> Algire C, Zakikhani M, Blouin MJ, et al. *Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth.* *Endocr Relat Cancer* 2008;15:833-9.
- <sup>23</sup> Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihliis PN, et al. *Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission.* *Cancer Res* 2009;69:7507-11.
- <sup>24</sup> Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
- <sup>25</sup> Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. *Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer.* *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
- <sup>26</sup> Pollak M. *Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia.* *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-28.
- <sup>27</sup> Micheli A, Meneghini E, Secreto G, et al. *Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients.* *J Clin Oncol* 2007;25:2685-90.
- <sup>28</sup> Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. *Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma.* *Cancer* 2010;116:1938-46.
- <sup>29</sup> Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. *Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism.* *Nature* 2009;460:103-7.

## Paziente dislipidemico border line-rischio medio 10-19

**Damiano Parretti,  
Piero Grilli\***

SIMG, Consiglio Nazionale di Presidenza; \* SIMG, Presidente Sezione Provinciale di Perugia

### OBIETTIVI

- Scelta di un trattamento farmacologico o non farmacologico, con valutazione del rischio cardiovascolare secondo l'algoritmo o le carte del Progetto Cuore
- Possibile intervento farmacologico per il trattamento della dislipidemia in paziente a medio rischio, secondo l'algoritmo del Progetto Cuore, ma con fattori di rischio aggiuntivi
- Adozione di obiettivi terapeutici aggressivi in pazienti con sindrome metabolica, ad alto rischio di sviluppare un diabete mellito tipo 2

### CORRISPONDENZA

DAMIANO PARRETTI  
parretti.damiano@simg.it

PIERO GRILLI  
grilli.piero@simg.it

### Caso clinico: 1° step

B.E., maschio di 58 anni, libero professionista, coniugato, vive in un paese alla periferia della città, è portatore di *ipertensione arteriosa* in trattamento farmacologico con ACE-inibitore dal 2000; è scarsamente aderente ai consigli sugli stili di vita ed al follow-up.

Dall'anamnesi *familiare* risulta che il padre è deceduto all'età di 53 anni per un infarto acuto del miocardio.

Si è presentato al proprio medico di medicina generale per una sintomatologia dolorosa alla spalla destra. Dopo una valutazione del problema alla spalla, il medico coglieva l'occasione per una rivalutazione del rischio cardiovascolare globale.

Peso kg 89, altezza 172 cm, *indice di massa corporea* (BMI) 30,10, *circonferenza addominale* 104, *pressione arteriosa* (PA) 142/84, *attività fisica assente*, non fuma dal 1997.

Il controllo ematochimico richiesto metteva in evidenza i seguenti valori: *colesterolo totale* 240 mg/dl, trigliceridi 269 mg/dl, *colesterolo HDL* 29 mg/dl, *colesterolo LDL* 157, glicemia basale 117 mg/dl.

Il medico, utilizzando l'algoritmo del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità per la valutazione del rischio cardiovascolare globale, presente nel software Millewin, stimava un *rischio del 15,1%* per un evento cardiovascolare a 10 anni, e proponeva al paziente un "patto" consistente nel mettere in pratica i seguenti interventi non farmacologici: programma di modifica degli stili di vita, in particolare attuazione di attività fisica aerobica per 45 minuti al giorno per 5 giorni la settimana e riduzione dell'apporto calorico con l'alimentazione tramite uno schema di dieta settimanale, controllo regolare presso lo studio del proprio medico ogni tre mesi per valutare i parametri antropometrici e clinici. Per l'attività fisica il medico consigliava di utilizzare un percorso verde naturale, frequentato da molti suoi amici, organizzati in un gruppo di trekking.

### Domanda

Perché si è optato per un intervento non farmacologico?

### Risposta

Considerati i parametri presenti nell'algoritmo di rischio, che evidenziavano il sesso maschile, età di 58 anni, colesterolo totale 240 mg/dl, colesterolo HDL 29 mg/dl, PA sistolica di 142 mmHg, in paziente non fumatore, non diabetico, con terapia farmacologica antipertensiva in atto, il rischio cardiovascolare (CV) assoluto risultava essere del 15,1%, che è considerato rischio "moderato".

Nel caso si fosse utilizzata, al posto dell'algoritmo, la carta del rischio del Progetto Cuore, che come noto non considera il colesterolo HDL e la presenza o meno di terapia farmacologica antipertensiva, il rischio calcolato sarebbe risultato ancora più basso, in quanto il calcolo avrebbe dato un valore di 5-10%, considerato rischio "basso" (Fig. 1).

In questo caso l'aggiunta di due variabili ha permesso una stratificazione più precisa: il va-

## UOMINI NON DIABETICI

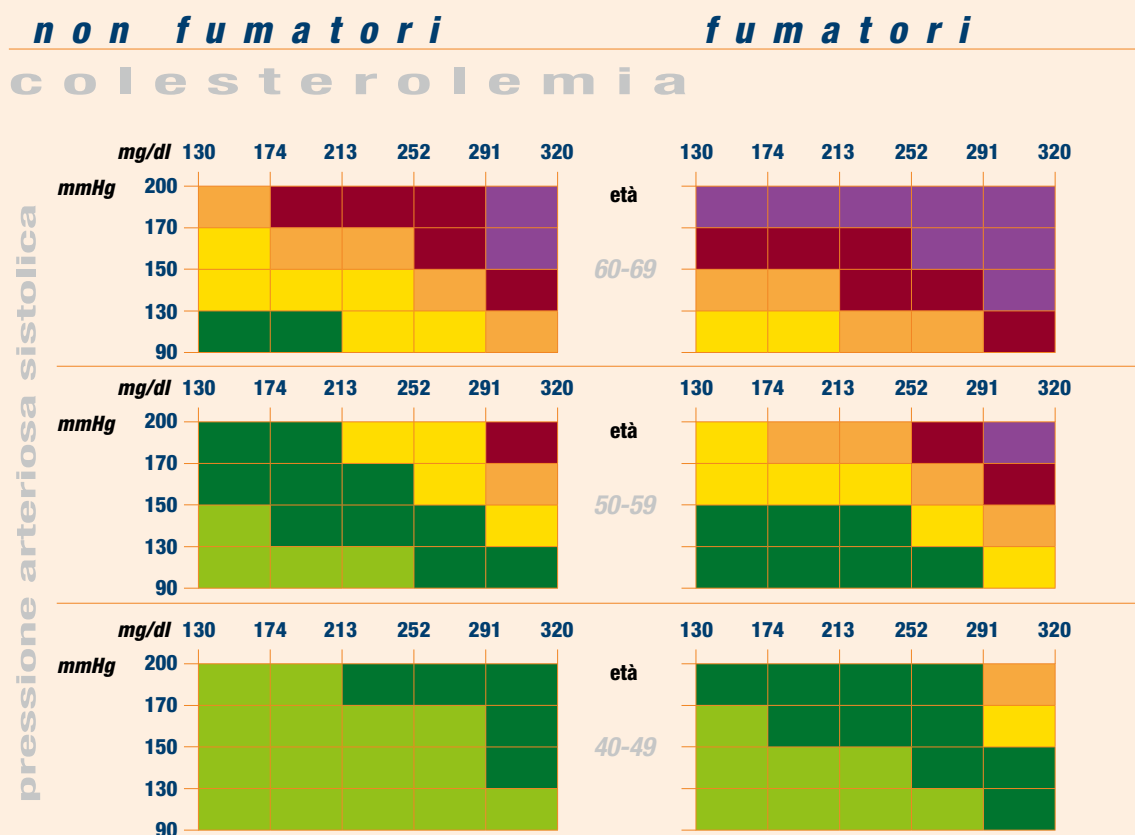
Rischio cardiovascolare a 10 anni

### Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore
- Identificare il decennio di età
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio

### LIVELLO DI RISCHIO A 10 ANNI

|             |     |           |
|-------------|-----|-----------|
| rischio MCV | VI  | oltre 30% |
| rischio MCV | V   | 20-30%    |
| rischio MCV | IV  | 15-20%    |
| rischio MCV | III | 10-15%    |
| rischio MCV | II  | 5-10%     |
| rischio MCV | I   | meno 5%   |



**Figura 1.**  
Carta del rischio cardiovascolare.

lore di PAS di 142 mmHg in corso di terapia esprime un rischio maggiore rispetto allo stesso valore pressorio in assenza di terapia, così come un ulteriore incremento di rischio è dovuto al valore colesterolo HDL di 29 mg/dl, particolarmente basso. Questo raffronto ci fa considerare preferibile utilizzare l'algoritmo, che conta 7 variabili, piuttosto che la carta che ne considera solo 5.

Il paziente tuttavia presentava altri fattori di rischio: circonferenza addominale 104 cm con un BMI di 30,10, trigliceridi 269 mg/dl, glicemia basale 117 mg/dl (non sufficiente per considerare il paziente come diabetico, ma da considerare in ogni caso patologica), e comunque sarebbe stata consigliabile una curva da

carico di glucosio proprio per escludere una patologia diabetica già manifesta.

Questi dati, globalmente considerati, fanno considerare il signor B.E. portatore di una sindrome metabolica, considerando ad esempio i criteri diagnostici dell'ATP III (Tab. I).

L'attuazione di una adeguata attività fisica e un regime alimentare adeguato avrebbero potuto migliorare i parametri antropometrici e clinici del paziente<sup>1</sup>, e ridurre notevolmente l'insulino-resistenza.

In conclusione, la decisione di mettere in atto all'inizio una terapia non farmacologica, comunque, è stata conforme alle indicazioni del Progetto Cuore.



**Tabella I.** Sindrome metabolica (Criteri ATP III) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*). JAMA 2001;285:2486-97, mod.).

| ALMENO 3 DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:   |
|---|
| • obesità centrale (circonferenza vita >102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna) |
| • glicemia a digiuno > 110 mg%  |
| • PA > 130/85 mmHg  |
| • trigliceridemia > 150 mg%   |
| • colesterolemia HDL < 40 mg% nell'uomo e < 50 mg% nella donna                  |

## 2° step

B.E. tornava in ambulatorio dal proprio medico di medicina generale dopo tre mesi circa.

Alla visita di controllo veniva registrato un peso di kg 84,5 con una riduzione del BMI da 30,10 a 28,60, un valore di pressione arteriosa di 144/84 mmHg; riferiva una discreta aderenza al programma di attività fisica, almeno 3/4 volte la settimana di cammino veloce per una durata di 40 minuti.

Gli esami ematochimici prescritti evidenziavano i seguenti valori: colesterolo totale 210 mg/dl, trigliceridi 250 mg/dl, colesterolo HDL 40 mg/dl, colesterolo LDL 120 mg/dl, glicemia basale 103 mg/dl.

Il nuovo calcolo effettuato con l'algoritmo del rischio dimostrava un livello 11,5%.

Considerando buoni i risultati ottenuti, il medico riproponeva a B.E. un nuovo controllo a 3/4 mesi, ma il paziente in realtà non proseguiva nel percorso suggerito dal medico di adozione di stili di vita e controlli periodici.

Si ripresentava al proprio medico solo dopo tre anni, per una richiesta di certificazione per il porto d'armi. Il medico, rivedendo finalmente il paziente, proponeva una rivalutazione clinica: i parametri antropometrici riscontrati evidenziavano un peso di kg 94, un BMI di 31,80, una circonferenza addominale di 105 cm; la pressione arteriosa era 160/90 mmHg; richiedeva anche analisi ematochimiche di controllo, che mostravano: colesterolo totale 265 mg/dl, trigliceridi 226 mg/dl, colesterolo HDL 40 mg/dl, colesterolo LDL 180 mg/dl e glicemia a digiuno di 115 mg/dl.

Un ulteriore calcolo del rischio cardiovascolare globale effettuato sempre con algoritmo mostrava un valore di 18,80%.

Veniva inoltre richiesta una valutazione cardiologica ed un Eco-Doppler dei tronchi epiaortici, con risultato di normalità.

Considerati questi dati, il medico proponeva a B.E. una modifica della terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa con l'aggiunta di un diuretico all'ACE-inibitore, e l'assunzione di una statina (simvastatina da 20 mg al dì) al di fuori della rimborsabilità con la nota 13, che il paziente accetta.

## Domanda

È condivisibile la riproposizione degli interventi non farmacologici dopo il primo controllo?

È condivisibile la scelta della terapia con statine in un paziente con un rischio medio secondo il calcolo con le carte cuore, che aveva dimostrato di non aderire al programma di cambiamento degli stili di vita?

## Risposta

Al primo controllo effettuato il paziente si presentava dopo aver aderito al programma dietetico e di attività motoria; i dati antropometrici e clinici erano migliorati, con una evidente riduzione della insulino-resistenza. La decisione del medico di proseguire esclusivamente con misure non farmacologiche era quindi pertinente, anche se presupponeva il mantenimento dell'aderenza al programma concordato e la regolare effettuazione dei controlli clinici periodici mirati al monitoraggio del rischio globale e al conseguimento di ulteriori miglioramenti clinici.

Successivamente però interrompeva il programma concordato e non si ripresentava più ai controlli per 3 anni.

Alla successiva rivalutazione clinica il signor B.E. mostrava un peggioramento di tutti i parametri con un *incremento dell'insulino-resistenza*. Il riscontro di colesterolo totale 265 mg/dl, colesterolo HDL 40 mg/dl e LDL 180 mg/dl in un paziente non aderente alle misure non farmacologiche e con sindrome metabolica, induceva giustamente il medico a prescrivere una statina, anche se in rischio calcolato era considerato ancora "moderato".

La non rimborsabilità in nota 13 del farmaco non giustificava in questo caso la non prescrizione, in quanto il rischio stimato con l'algoritmo era sottostimato considerata la presenza di sindrome metabolica, e la familiarità per eventi cardiovascolari, per cui in realtà il rischio CV globale era da considerarsi elevato<sup>2</sup>.

## 3° step

Il paziente tornava dal proprio medico dopo sei mesi dall'inserimento in terapia della simvastatina.

Venivano registrati i seguenti dati: peso kg 91, BMI 30,80, pressione arteriosa 138/82 mmHg, colesterolo totale 225 mg/dl, colesterolo HDL 38 mg/dl, colesterolo LDL 148, trigliceridi 193 mg/dl, glicemia a digiuno 110 mg/dl, calcolo del rischio con l'algoritmo del Progetto Cuore pari a 11,9%.

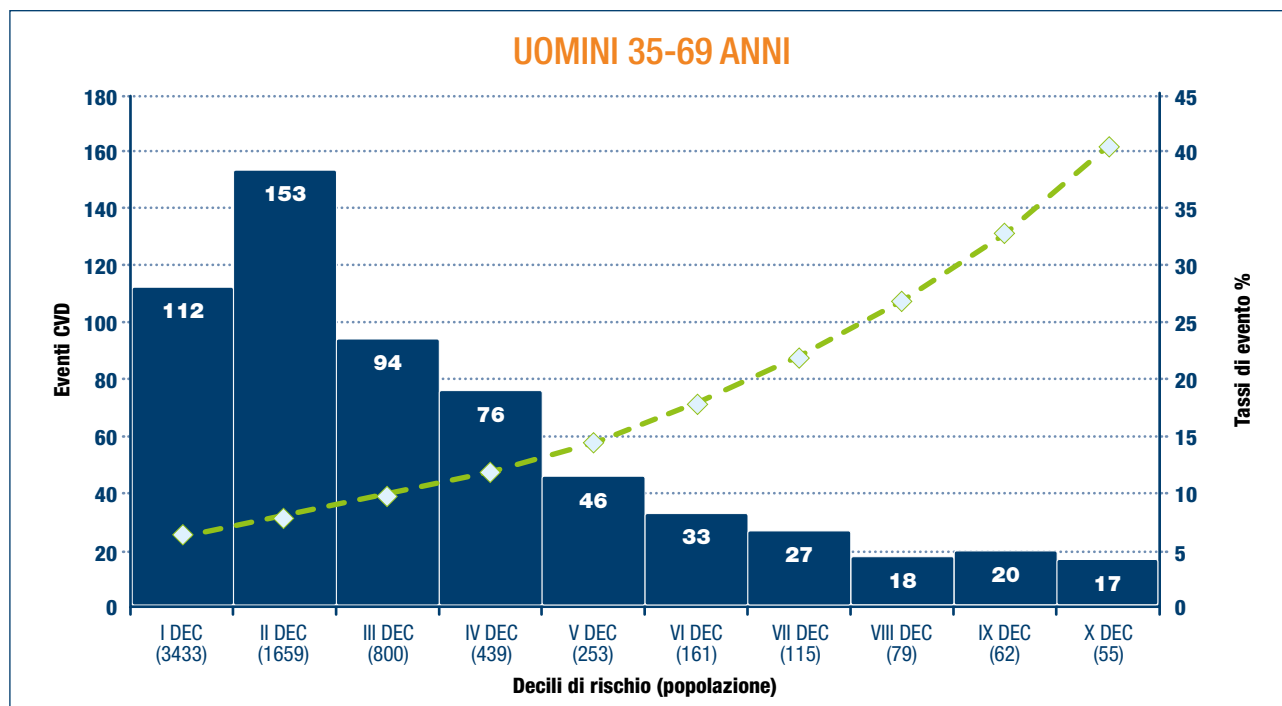
## Domanda

Gli obiettivi terapeutici raggiunti erano soddisfacenti?

## Risposta

Purtroppo gli obiettivi raggiunti non erano soddisfacenti. Trattandosi di un paziente a rischio CV elevato, al di là della sottostima dell'algoritmo del rischio, i target da considerare sono: PA ≤ 130/80 mmHg, e colesterolo LDL < 130 mg/dl, ma secondo noi potrebbe essere indicato un valore target di colesterolo LDL < 100 mg/dl, visto l'alto rischio che il paziente in realtà manifesta anche per la familiarità per eventi cardiovascolari.





**Figura 2.**

Eventi cardiovascolari (CVD) (barre) in relazione ai tassi di evento (curva tratteggiata) per decile di rischio CVD (da *Raccomandazioni operative a conclusione della III Conferenza Nazionale sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari*. Ital Heart J 2004;5(Suppl 8):125-35, mod.).

In un caso di questo tipo, occorre rivalutare ancora gli stili di vita, verificare l'aderenza terapeutica alla terapia farmacologica assegnata, ed eventualmente modificare e/o incrementare la terapia farmacologica antipertensiva e ipocolesterolemizzante.

Un altro dato non soddisfacente era rappresentato dalla persistenza di iperglicemia a digiuno (110 mg/dl). Esistono evidenze secondo cui un paziente con alterata glicemia a digiuno presenta un rischio di sviluppare una malattia macroangiopatica simile a diabete di tipo 2; inoltre nel diabetico conclamato le lesioni aterosclerotiche sono già iniziate da circa 10 anni prima della diagnosi<sup>3-7</sup>.

In una condizione come questa, è opportuno riproporre l'adesione alle misure dietetiche e ad un programma di attività aerobica regolare, e considerare l'utilizzo di farmaci rivolti alla riduzione della insulino-resistenza (metformina).

## Commento

Questo caso clinico realmente verificatosi ripropone il tema dei vantaggi e limiti d'uso delle carte del rischio CV.

Il loro razionale di utilizzo è legato all'assunto che in prevenzione primaria gli interventi devono essere modulati in base alla probabilità di un soggetto di sviluppare nel tempo un evento CV, che identifichiamo come rischio cardiovascolare globale. Questo, come sappiamo, viene calcolato mediante l'uso di algoritmi che incrociano la presenza nel soggetto di fattori di rischio predittivi con età e sesso, o mediante loro risoluzioni grafiche (carte del rischio).

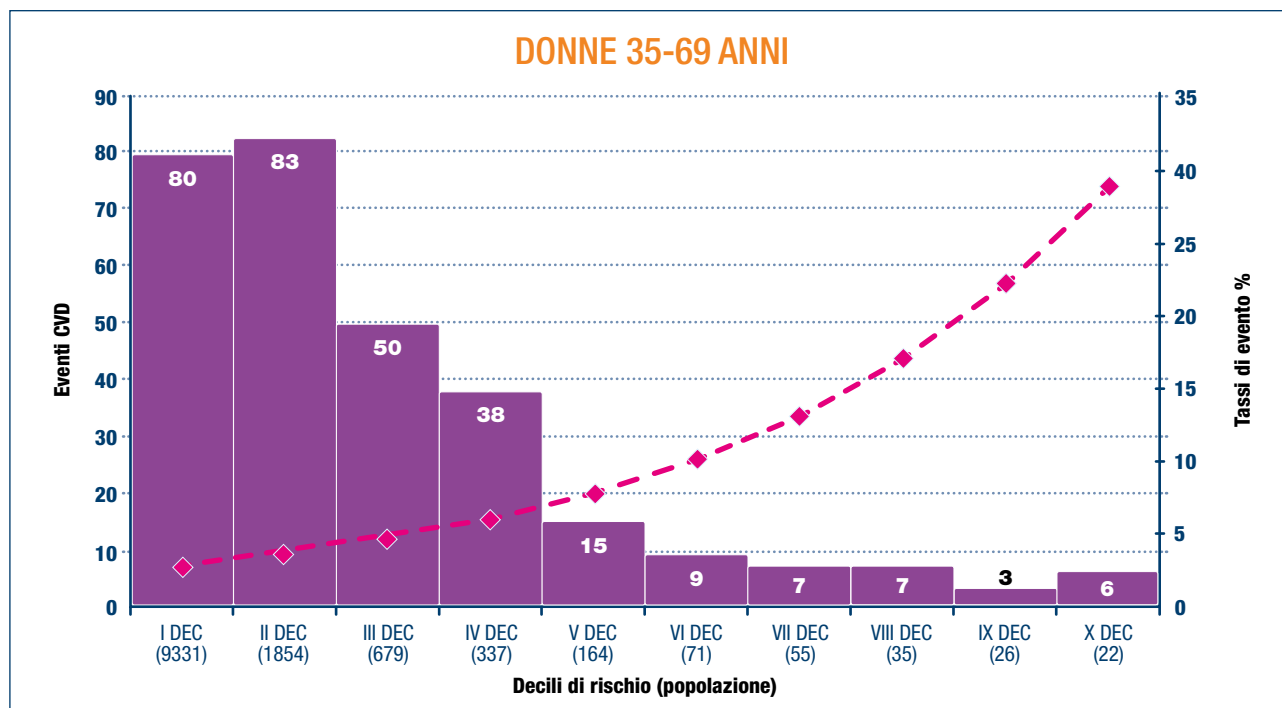
Abbiamo visto anche nell'analisi di questo caso clinico come piccole differenze nei parametri di stima considerati possano dare proiezioni di rischio diverse; la sola presenza in più del valore di colesterolo HDL e della terapia antipertensiva in atto ha spostato il livello di rischio del soggetto protagonista del caso clinico. Tuttavia, anche utilizzando l'algoritmo presente nei software, i parametri di stima esclusi sono comunque molti, non considerando alcuni determinanti clinici della sindrome metabolica e la familiarità per malattie cardiovascolari.

Torniamo quindi ad un vecchio interrogativo: l'utilizzo di poche variabili è un limite o un vantaggio?

Se una parte si determina una minore precisione nell'attribuzione della fascia di rischio, uno strumento molto semplice si caratterizza per una maggiore semplicità di calcolo, un minimo tempo necessario per la stratificazione, e quindi per una maggiore applicabilità in ampie fasce di popolazione.

Ecco quindi che le carte o gli algoritmi rispondono a questa esigenza: in medicina generale occorre stratificare il rischio CV a tutta la popolazione senza eventi CV, di età compresa tra 20 e 70 anni, e questi strumenti, di facile e rapido utilizzo, sono fruibili da tutti, permettendo oltretutto un uso sia cartaceo che informatico.

Occorre solo tener presente che in particolari condizioni si può verificare una sottostima del rischio: ricordiamo a questo proposito i pazienti portatori di sindrome metabolica e di dislipidemia familiare, o coloro che presentano una familiarità per malattie CV (maschio di età < 55 anni e femmina di età < 65 anni).



**Figura 3.**

Eventi cardiovascolari (CVD) (barre) in relazione ai tassi di evento (curva tratteggiata) per decile di rischio CVD (da *Raccomandazioni operative a conclusione della III Conferenza Nazionale sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari*. Ital Heart J 2004;5(Suppl 8):125-35, mod.).

La conclusione che ne può trarre è che le carte e gli algoritmi ci consentono “solo” una prima scrematura dei soggetti a cui dobbiamo proporre interventi mirati alla riduzione di incidenza di eventi, ma è all’intera popolazione dei nostri assistiti che deve rivolta attenzione.

Suddividendo infatti la popolazione osservata da Progetto Cuore in sottopopolazioni che esprimevano altrettanti decili progressivi di rischio (Figg. 2, 3), si osserva che, mentre il tasso di incidenza di eventi cresce al crescere del rischio stimato, il numero totale di eventi risulta maggiore nelle sottopopolazioni a rischio stimato più basso (per una loro maggiore numerosità).

L’atteggiamento giusto può essere quindi quello di utilizzare in prima battuta l’algoritmo/carta del rischio per tutti i soggetti in prevenzione CV primaria, allo scopo di estrarre un gruppo ad alto rischio; per coloro che risultano a rischio lieve-moderato verificare se sono presenti altri fattori di rischio che possono conferire un rischio CV globale maggiore di quello risultante all’inizio; ciò in medicina generale è facilitato dall’uso di una cartella clinica informatizzata e correttamente implementata.

Non trascurare in ogni caso nessun soggetto, per portare ad ognuno indicazioni adeguate sui corretti stili di vita da intraprendere.

## Bibliografia

- 1 Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. *Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adult*. Circulation 2010;122:406-41.
- 2 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- 3 The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria*. Arch Intern Med 2001;161:397-404.
- 4 Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, et al.; for the Conference Participants. *Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition*. Circulation 2004;109:433-8.
- 5 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. Diabetes 2003;52:1210-4.
- 6 Sung J, Song YM, Ebrahim S, et al. *Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction*. Circulation 2009;119:812-9.
- 7 Grundy S, Cleeman JI, Daniels SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: AHA/NHLBI Scientific Statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome*. Circulation 2005;112:2735-52.

## V Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche - Fondazione AMD Onlus

Si è svolto a Firenze, dal 18 al 20 novembre 2010, il V Congresso del Centro Studi e Ricerche - Fondazione AMD-Onlus. Questo Congresso, che ha cadenza biennale, si rivolge principalmente ai soci dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) che hanno parte attiva all'interno della Società Scientifica (Direttivi nazionali e regionali, Gruppi di Studio, Gruppi di progetto, ...) ed ha visto la partecipazione di circa 450 congressisti, con lo scopo di far partecipare dall'interno alle attività culturali e di ricerca realizzate da AMD, creare un laboratorio culturale aperto alla collaborazione, al dialogo ed al confronto costruttivo, rafforzare la consapevolezza di un gruppo di persone che hanno deciso liberamente di condividere tra pari i percorsi culturali, le modalità applicative del sapere scientifico e la ricerca delle evidenze attraverso la ricerca clinica e translazionale e "portarsi a casa" idee e riflessioni per migliorare la qualità dell'assistenza alle persone con diabete e malattie metaboliche.

Il tema di quest'anno era rappresentato da: "La ricerca di AMD e l'innovazione in diabetologia", volendo evidenziare il contributo scientifico di AMD sui principali temi clinici e assistenziali in diabetologia e affrontare le novità in ambito diagnostico e terapeutico.

Di questo Congresso riporto di seguito una breve sintesi degli argomenti a mio avviso più interessanti per la ricaduta clinico-assistenziale e per i rapporti fra specialisti diabetologi e medici di medicina generale (MMG).

L'apertura del Congresso è stata dedicata alle attività del Centro Studi e Ricerche (CSR), che si pone quale organo statutario di consulenza scientifica sistematica del CDN di AMD su tutti i progetti di ricerca e sui protocolli già in essere e gestiti dalla Rete di Ricerca. È ormai una realtà la rete di ricerca di AMD, gestita dalla Fondazione AMD-onlus, che si è dotata di una organizzazione interna tale da permetterle di acquisire la denominazione di CRO (Organizzazione di Ricerca a Contratto) ed accreditata presso l'AIFA ([http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/oss\\_index\\_pub?FILE=elenco\\_cro\\_certificate\\_aifa](http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/oss_index_pub?FILE=elenco_cro_certificate_aifa)). Numerosi gli studi conclusi (DAI, DEMAND, DYDA) e quelli in essere (QUASAR, ACCEPT-D, BETA DECLINE, ARRIVE, SUBITO!DE), che testimoniano la crescita culturale ed organizzativa in ambito di ricerca delle Strutture Specialistiche di Diabetologia (SD) ospedaliere e territoriali.

È stato quindi nuovamente ricordato il grande progetto della diabetologia italiana per i prossimi anni, denominato SUBITO!

Questo progetto nasce da una certezza scientifica: quanto più precoce e "intensivo" è l'approccio al diabete, tanto migliori e più duraturi sono i benefici in termini di salute e qualità della vita. Per questi motivi *Subito!* si inserisce perfettamente in tutte le fasi della malattia, partendo dalla popolazione a rischio, che trarrà beneficio da un intervento sugli stili di vita, alla diagnosi precoce, che permetterà interventi non farmacologici e farmacologici meno costosi ma estremamente efficaci nel tempo, alla prevenzione e diagnosi delle complicanze, con riduzione dell'ospedalizzazione e dei costi non sanitari, ma soprattutto comporterà una riduzione dell'inerzia terapeutica, che rappresenta il vero ostacolo alla translazione nella pratica clinica delle evidenze scientifiche.

Sono stati presentati i dati preliminari dell'analisi retrospettiva sui nuovi accessi alle SD nel periodo marzo-settembre 2009 e raccolti on line sul sito di AMD ([www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)). Hanno partecipato 123 colleghi diabetologi.

**Adolfo Arcangeli**

Direttore Centro Studi e Ricerche  
dell'Associazione Medici Diabetologi

**CORRISPONDENZA**

ADOLFO ARCANGELI  
[adolfo.arcangeli@gmail.com](mailto:adolfo.arcangeli@gmail.com)

Alla presa in carico il valore medio di HbA<sub>1c</sub> (%) è risultato pari a  $8,8 \pm 2,2$ ; dopo 4-8 mesi il valore medio di HbA<sub>1c</sub> (%) è sceso a  $6,6 \pm 0,9$ . La presa in carico presso un SD ha un forte impatto su HbA<sub>1c</sub> e lipidi, meno su peso e pressione arteriosa. Metformina ed insulina sono risultati i farmaci che incrementano di più alla presa in carico. Dato molto rilevante è risultato che la presenza di un team strutturato è fattore favorente la discesa dell'HbA<sub>1c</sub>, mentre fattori sfavorevoli sono la presenza di retinopatia e l'uso precedente di segretagoghi.

Questi dati preliminari e parziali evidenziano l'importanza di un intervento strutturato e complesso alla presa in carico, in particolare in quei pazienti con compenso metabolico non adeguato e tuttavia non particolarmente scadente, rafforzando ancora di più la necessità di superare l'inerzia terapeutica fin da subito, sfruttando le competenze delle SD, che hanno il compito di accogliere precocemente i pazienti diabetici, per poi reinserirli in un Percorso Assistenziale condiviso con la Medicina Generale.

È stato quindi affrontato il complesso problema del rapporto fra diabete e cancro. Esistono ormai innumerevoli evidenze che il diabete (primariamente tipo 2) è associato ad un aumentato rischio di cancro (fegato, pancreas, endometrio, colon-retto, mammella) e ad un ridotto rischio di cancro della prostata. Iperinsulinemia, iperglicemia, infiammazione, sovrappeso/obesità, sedentarietà, età sembrano essere i possibili link fra le due patologie. Non esistono, ad oggi, dati conclusivi per un aumentato rischio di cancro in rapporto ad alcune terapie ipoglicemizzanti, anche se la metformina, da sola o in associazione, potrebbe avere un effetto protettivo. È certo che in pazienti portatori di cancro, con pregressa neoplasia o ad alto rischio, la scelta terapeutica deve essere estremamente oculata. Un dato interessante, presentato da Carlo Giorda e relativo ad una indagine sulla popolazione torinese, è il riscontro di una ridotta mortalità nei pazienti diabetici inseriti in un percorso assistenziale condiviso fra SD e Medicina Generale, con una maggiore aderenza alle linee guida. Questo dato conferma l'assoluta necessità, in termine di salute di popolazione, di una assistenza di qualità, all'interno di una organizzazione definita.

Molto interesse ha suscitato la relazione di Antonio Ceriello su future, nuove terapie per il diabete di tipo 2 (DMT2).

La relazione ha evidenziato come anche oggi, pur nel ventaglio terapeutico a disposizione dei medici che si prendono cura delle persone con diabete, l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo un valore di HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7$  è ben lontano dall'essere raggiunto in una larga fetta di diabetici di tipo 2. Il progressivo e quasi inesorabile declino della funzione beta cellulare sembra esserne l'elemento fondamentale. Per questo abbiamo necessità di nuovi farmaci. Fra quelli già oggi disponibili, gli inibitori del DPP-IV e gli analoghi del GLP-1 sembrano mostrare, almeno a breve-medio termine, i migliori effetti sulla funzione beta cellulare, garantendo al tempo stesso una riduzione del peso corporeo. Gli effetti positivi sul compenso metabolico si evidenziano anche in pazienti con diabete di lunga durata. Per quanto riguarda nuovi farmaci in arrivo, l'attenzione è stata posta su agonisti PPAR  $\alpha/\gamma$  inibitori della *11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase* ed inibitori del *sodium-dependent glucose transporter 2*. Per ognuna di queste nuove clas-

si di farmaci sono state evidenziate le principali caratteristiche. Al termine della sua relazione, Antonio Ceriello ha posto la domanda se i "vecchi" strumenti per il controllo del diabete (dieta, esercizio fisico, educazione terapeutica) sono tuttora efficaci. La risposta è stata ampiamente positiva, confortata da nuove e recenti evidenze scientifiche (Coppel et al. BMJ 2010;341:3337; Scaini et al. Diabetes Educator 2009;35:603-11), che dimostrano l'importanza di un approccio complesso, biopsicosociale, alla persona con diabete.

Un interessante simposio ha affrontato il problema dell'autocontrollo glicemico (SMBG) e dell'aderenza alle cure, partendo dagli *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito*, che identificano l'autocontrollo, condiviso con tutto il team diabetologico, come componente indispensabile della gestione della malattia diabetica sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per ridurre il rischio di ipoglicemie nei pazienti che assumono terapie che possono potenzialmente indurre ipoglicemie gravi, valorizzando l'importanza della valutazione della glicemia post-prandiale e raccomandandone una frequenza adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizzante.

L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale sanitario del team diabetologico. È pertanto necessario istruire il paziente all'autocontrollo glicemico, valutare periodicamente la correttezza dell'utilizzo del glucometro e la capacità di modificare la terapia sulla base dei valori misurati, eventualmente facendo uso di un algoritmo condiviso.

I dati scientifici dimostrano che, per quanto riguarda l'efficacia dell'autocontrollo glicemico nel diabete di tipo 1, non vi è ormai nessun dubbio; è tuttavia necessario procedere nella ottimizzazione della raccolta dei dati del SMBG, anche con l'utilizzo di nuove tecnologie. Per quanto riguarda il DMT2, è possibile una assimilazione al tipo 1 dei pazienti in trattamento insulinico intensivo, mentre vi sono dati ancora insufficienti su efficacia clinica e rapporto costo-efficacia in pazienti in terapia dietetica o orale o insulinica non intensiva, così come mancano dati ad hoc sui mediatori e modulatori dell'efficacia del SMBG (motivazione, educazione, ...).

Le certezze attuali sull'uso dell'SBGM nel DMT2 ne evidenziano una maggiore efficacia in compresenza di una appropriata educazione alla risposta ai dati del SMBG da parte del personale sanitario ed una educazione dei pazienti alle modificazioni della terapia. L'intervento peraltro appare più efficace per HbA<sub>1c</sub> più elevate ed in tempi brevi-medi.

È noto da molti anni il problema della omissione/falsificazione del dato glicemico nel diario dell'autocontrollo. Questo problema è più evidente nei pazienti con DMT2, con minore qualità di vita e con problemi psicosociali associati. L'uso di diari elettronici, direttamente scaricabili dai meter, ha permesso, nel tempo, di migliorare l'accuratezza nella raccolta dei dati.

Studi controllati hanno evidenziato una omissione/falsificazione del dato glicemico in una percentuale di pazienti (30-50%) simile a quella della non aderenza alle terapie farmacologiche proprie delle patologie croniche. Così come la non aderenza alle terapie

condiziona gli esiti di salute, così l'inaccuratezza nei diari glicemici può spiegare l'inefficacia dell'SMBG nel migliorare gli esiti, portando a decisioni terapeutiche inappropriate e quindi favorendo l'inerzia terapeutica.

È questo un messaggio estremamente importante per la pratica clinica assistenziale, che dobbiamo tener presente e verificare costantemente. Per poter migliorare l'aderenza all'autocontrollo (e conseguentemente alla terapia) dobbiamo favorire l'empowerment dei nostri pazienti, cioè portarli ad acquisire la padronanza delle proprie competenze e comportamenti, rendendoli autonomi. È questo un processo spesso lungo e faticoso, che richiede competenze da parte degli operatori sanitari, poiché la falsificazione è una delle diverse modalità di negoziazione con la malattia: individuarla può essere una risorsa per aumentare il grado di adesione alla cura.

Un altro argomento affrontato nel simposio è stato quello della sottoregistrazione dei dati clinici da parte dei diabetologi all'interno delle cartelle cliniche informatizzate. La mancanza o incompletezza dei dati non genera solo problemi nella elaborazione di indicatori validi, ma contribuisce ad una peggiore qualità dell'assistenza ed a mantenere una inerzia terapeutica. Tutto ciò può tradursi in un danno per il paziente. Per questi motivi AMD ha invitato i produttori delle cartelle informatizzate destinate alla pratica clinica in diabetologia all'inserimento nei loro programmi di "reminders" di supporto all'utente nella pratica clinica routinaria. Lo scopo di questo progetto è di stimolare all'inserimento di dati codificati per ottenere:

- sintesi dei risultati clinici del singolo paziente;
- programmazione nel tempo dei controlli necessari per il singolo paziente;
- miglioramento della qualità della registrazione dei dati;
- riduzione dell'inerzia clinica del diabetologo.

A conclusione del Congresso è stato affrontato e ampiamente discusso il tema della gestione integrata del paziente con DMT2 fra specialisti diabetologi e MMG.

Per Gestione Integrata si intende la partecipazione congiunta dello specialista e del MMG in un programma stabilito d'assistenza nei confronti dei pazienti con patologie croniche in cui lo scambio d'informazioni, che va oltre la normale routine, avviene da entrambe le parti con il consenso informato del paziente.

Esistono numerose prove di efficacia di un tale modello assistenziale, che, ove applicato, ha portato ad un miglioramento del controllo glicemico ( $HbA_{1c}$  -0,5%) e di alcuni indicatori di processo (frequenza di controlli di  $HbA_{1c}$ /anno/paziente, controlli del fondo dell'occhio, controlli del piede).

Sono state presentate le esperienze regionali in Piemonte ed in Emilia-Romagna.

Andrea Pizzini ha presentato l'esperienza piemontese, che ha comportato la pianificazione dell'assistenza diabetologica di ASL, attraverso quattro fasi:

1. analisi del contesto;
2. ridefinizione delle modalità di erogazione delle prestazioni sulla base dei Livelli Essenziali di Assistenza Diabetologica (LEAD) identificati;

3. descrizione del Percorso Diagnostico Terapeutico caratterizzato dal modello di gestione integrata;
4. stesura del Piano della Qualità.

Il Protocollo diagnostico terapeutico del paziente con DMT2 è il seguente:

1. il paziente neo diagnosticato è inviato alla SD per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up a vita;
2. successivamente il paziente è avviato a un follow-up a lungo termine, integrato e condiviso tra MMG e SD;
3. il paziente si sottopone a visita presso il SD:
  - a. con le scadenze concordate con il MMG (in media una volta l'anno per i pazienti in compenso accettabile e senza gravi complicanze);
  - b. con maggiore frequenza (pur sempre in stretta collaborazione con il MMG) per i pazienti che presentano complicanze o un controllo metabolico cattivo o instabile;
  - c. in qualsiasi momento si presentino nuovi problemi.

Sono stati anche definiti criteri di priorità (e relativi tempi di attesa) per l'accesso al SD. È stata definita una scheda individuale per ogni paziente, così come indicatori e standard di qualità dell'assistenza per il MMG.

Il problema principale evidenziato è stato quello della comunicazione dei dati: pur essendo stato previsto un portale regionale per la gestione integrata del diabete mellito, questo attualmente ha problemi di funzionamento e rende quantomeno difficoltosa la comunicazione.

Al 30 giugno 2010 risultano inseriti in gestione integrata circa 61.000 pazienti ed hanno aderito al progetto 2/3 dei MMG della regione Piemonte.

Molto interessanti i dati esposti da Valeria Manicardi e riguardanti la gestione integrata in Emilia-Romagna. Sono stati presentati strumenti informativi per i pazienti, elaborati appositamente nel progetto di gestione integrata ed i dati del registro regionale dei pazienti diabetici. In base ai dati disponibili, risulta, nella popolazione adulta, una prevalenza di malattia pari a circa il 5%, con una incidenza di IMA per 100 abitanti di età  $\geq 35$  anni pari a 0,26 nei non diabetici ed a 1,11 nei diabetici. Parimenti l'incidenza di scompenso cardiaco e ictus è nettamente superiore nella popolazione diabetica (rispettivamente 2,19 vs. 0,43 e 2,58 vs. 0,66). Mentre da un lato si conferma che la spesa per ricoveri ospedalieri e per farmaci è superiore, anche se non di molto, nei diabetici, decisamente inferiore è quella per la specialistica, a conferma della validità delle SD, in grado di offrire una "consulenza" multidisciplinare. È stata presentata la scheda unica regionale per i pazienti in gestione integrata, che permette di raccogliere dati utili alla elaborazione di indicatori di processo e di esito. Anche in Emilia Romagna sono attivi numerosi percorsi diagnostico terapeutici specifici, mentre ancora carente risulta la comunicazione/condivisione dei dati clinici.

Sono stati evidenziati come aspetti positivi dell'esperienza di gestione integrata l'aumento delle nuove diagnosi di DMT2, la mag-



giore precocità della diagnosi con conseguenti minori complicanze presenti alla diagnosi (retinopatia diabetica presente nel 21% dei pazienti di nuova diagnosi nel 2000; 14% nel 2006; 2,6% nel 2009). È stata inoltre sottolineata la crescita culturale condivisa con i MMG, che ha anche portato alla formalizzazione di un audit clinico annuale per distretto con i MMG. Tra le principali criticità riscontrate vengono annoverate la mancanza di una modalità uniforme e certa di raccolta dati, il mancato utilizzo della scheda-dati regionale (non posta come obiettivo alle Aziende Sanitarie), la comunicazione via web non ancora efficiente, l'incompleto ritorno dei pazienti al follow-up con necessità di risorse amministrative per il richiamo periodico.

A conclusione di questo simposio, che di fatto ha concluso il Congresso, è stato presentato il documento politico sulla cura del DMT2 con la Medicina Generale, a firma di AMD, SID e SIMG.

Questo documento nasce dalla storica collaborazione tra la diabetologia e la Medicina Generale iniziata negli anni '90, e orientata a creare le condizioni necessarie per migliorare la qualità dell'assistenza alle persone con diabete integrando i diversi livelli assistenziali.

L'assistenza diabetologica su tutto il territorio nazionale non può prescindere dalla presa d'atto che essa è il prodotto dell'integrazione tra assistenza sanitaria di base e specialistica, in cui sono fondamentali il riconoscimento del ruolo professionale del MMG, cardine dell'assistenza sanitaria di base, e di quello della rete italiana dei Servizi di Diabetologia, ospedalieri e territoriali, più volte oggetto di studi internazionali.

Discende da questa premessa la necessità prioritaria di un'adeguata allocazione di risorse per il potenziamento di questo assetto organizzativo, che sta alla base del percorso diagnostico terapeutico assistenziale e del modello di gestione integrata e che si è dimostrato efficace nel ridurre morbilità, ricoveri e contenere la spesa complessiva.

I prevedibili vantaggi che derivano da questo sistema di cura riguardano sia i singoli professionisti sia gli Amministratori. In particolare le SD potranno assumere un nuovo ruolo di coordinamento nella gestione manageriale della malattia diabetica più coerente con i compiti consulenziali e di 2° livello dell'assistenza; i MMG miglioreranno la comunicazione e l'integrazione con lo specialista, acquisendo professionalità e capacità operative; l'Amministratore vedrà ridotta l'inefficienza del sistema e migliorata la qualità delle cure e la soddisfazione del paziente. Ma coloro i quali più ne beneficeranno saranno soprattutto le persone con diabete, che acquisiranno un miglioramento della qualità delle cure, una maggiore consapevolezza della malattia e dell'intero processo di cura, un migliore accesso ai servizi e, in definitiva, un miglioramento della qualità di vita.

Gli strumenti per migliorare l'assistenza alle persone con diabete sono rappresentati da:

1. rendere autonoma la persona con diabete nella cura e nella gestione del percorso assistenziale;
2. Percorsi Assistenziali condivisi;
3. rete assistenziale con forte integrazione professionale e una buona comunicazione con le Associazioni di Volontariato;
4. Servizi di Diabetologia con team multi-professionale dedicato

che prendano in carico, sempre in integrazione con il MMG, i pazienti secondo livelli diversi di intensità di cura e fungano da consulenti per i MMG;

5. organizzazione dell'ambulatorio del MMG orientata alla gestione delle malattie croniche;
6. sistemi di misura e di monitoraggio della qualità delle cure erogate volti al miglioramento professionale e organizzativo continuo;
7. sistemi efficaci di comunicazione e di integrazione multidisciplinare;
8. coinvolgimento del Distretto e delle Direzioni Sanitarie ospedaliere e presa in carico della persona con diabete attraverso la valutazione dell'intensità di cura (triage);
9. rimozione degli ostacoli amministrativi che rendono difficile e/o diseguale l'accesso alle cure delle persone con diabete.

Ognuno degli obiettivi sopra elencati viene ampiamente descritto nel documento, individuando anche le azioni che le Società Scientifiche, firmatarie del documento, si impegnano a mettere in atto per il suo conseguimento.

Particolare importanza viene riservata al primo obiettivo, partendo dal presupposto che, nelle patologie croniche, la persona (in questo caso con diabete) è una risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato possibile. È quindi indispensabile coinvolgerla nel processo di cura attraverso una corretta informazione, la formazione all'autogestione della malattia, la condivisione del programma di cura, la disponibilità a comunicare, in modo strutturato.

Obiettivo strategico delle Società Scientifiche è, pertanto, stimolare e formare i professionisti sanitari affinché essi coinvolgano, sfruttando ogni momento del processo di cura, tutte le persone con diabete nel processo di empowerment e di acquisizione di autonomia.

Viene particolarmente sottolineato il concetto di "rete assistenziale": la strategia terapeutica del diabete mellito necessita di un approccio sistematico che non può essere affidato ad una sola tipologia di operatore della sanità; un'organizzazione sanitaria non integrata e legata ad un sistema esclusivamente basato sull'erogazione di prestazioni da strutture diverse e scollegate, non è in grado di realizzare un'efficace ed efficiente cura del diabete. È, quindi, necessario implementare un modello di integrazione plurispecialistico e pluriprofessionale che possa realizzare il piano di cura del singolo paziente (*case management*) e contemporaneamente il processo di cura della popolazione affetta dalla patologia (*disease management*). La verifica e il monitoraggio devono essere attuati mediante indicatori di processo e di esito, ricavabili solo da dati condivisi residenti in archivi accessibili a tutti gli attori coinvolti.

Nell'ambito di questo modello assistenziale condiviso, si definisce la presa in carico come l'accettazione e la capacità del MMG e/o del Team Specialistico multiprofessionale di farsi carico della assistenza alla persona con diabete in un determinato momento del processo di cura, sulla base delle proprie funzioni, conoscenze e ruolo, in coerenza con i PDTA locali e le raccomandazioni clinico-organizzative delle Società Scientifiche.

La presa in carico delle persone con diabete da parte di uno degli attori coinvolti presume che sia stata effettuata la stratificazione

Tabella I

| CLASSE | INTERVENTO  | RESPONSABILE PRESA IN CARICO  | INTERAZIONE PRIMARIA  |
|--------|---|---|---|
| 1      | Ricovero in Unità di Cure Intensive   | Reparto di degenza  | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato                          |
| 2      | Assistenza Diabetologica complessa: Day service, Day hospital, ricovero                           | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato            | Altri specialisti   |
| 3      | Assistenza Diabetologica complessa: Day service, Day hospital, ricovero                           | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato            | Altri specialisti   |
| 4      | Assistenza Diabetologica complessa: Day service, Day hospital, educazione terapeutica strutturata | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato            | MMG, altri specialisti  |
| 5      | Monitoraggio adherence e compliance ai trattamenti; follow-up sistematici; farmacovigilanza       | MMG con Gestione Integrata con il Servizio di Diabetologia (Modello IGEA) | Altri specialisti   |
| 6      | Assistenza domiciliare  | MMG   | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato. Altri specialisti (ADI) |
| 7      | Educazione sanitaria ai corretti stili di vita, screening opportunistico del DMT2                 | MMG   | Servizio di Diabetologia con team multi-professionale dedicato                          |

delle persone con diabete in classi diverse di intensità di cura. Le classi di intensità di cura identificate in questo documento sono 7, per ognuna delle quali vengono indicate le caratteristiche cliniche, gli interventi prevedibili, la prevalenza, l'attore dell'assistenza maggiormente coinvolto (*responsabile della presa in carico*), le interazioni, gli indicatori e gli standard per il monitoraggio.

**Classe 1:** pazienti critici e/o fragili, con complicanza e/o una situazione clinica per cui vi è un serio e grave pericolo per la vita o l'autosufficienza (es. infarto acuto, coma, intervento di bypass, sepsi, amputazione; comunque ogni situazione che comporti un ricovero ospedaliero urgente).

**Classe 2:** pazienti che presentano una complicanza acuta in atto e che necessitano di un intervento specialistico urgente, anche in regime di ricovero, ma che non sono in immediato pericolo di vita e/o di disabilità (es. piede in gangrena, dialisi, angioplastica, grave scompenso metabolico senza coma, recente e grave episodio di ipoglicemia con perdita di coscienza ma successivo recupero, paziente diabetico ricoverato in reparto non di terapia intensiva, ecc).

**Classe 3:** pazienti che richiedono un intervento specialistico o multidisciplinare non urgente, ma comunque indifferibile:

- diabetico di nuova diagnosi per il quale è necessaria la definizione diagnostica e/o l'inquadramento terapeutico e/o un intervento di educazione terapeutica strutturata;
- diabete in gravidanza (diabete gestazionale e gravidanza in diabetica nota);
- paziente con complicanza acuta in atto (es. ulcera piede senza infezione, retinopatia proliferante (PDR), controllo metabolico molto instabile);
- pazienti diabetici da sottoporre allo screening annuale delle complicanze micro- e macrovascolari.

**Classe 4:** pazienti diabetici con compenso metabolico instabile;

non a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare; ad alto rischio di evoluzione rapida verso una qualsiasi complicanza; pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare recente; piede diabetico senza ulcera.

**Classe 5:** pazienti diabetici stabili, in buon compenso metabolico ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) ed a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare, senza complicanze evolutive in atto.

**Classe 6:** pazienti diabetici caratterizzati dalla coesistenza di cronicità multiple e riduzione dell'autosufficienza (in molti casi allestati in modo permanente o prevalente).

**Classe 7:** comprende tutta la popolazione generale sulla quale sono necessari interventi generali o specifici sullo stile di vita per ridurre il rischio di comparsa di un DMT2. Comprende anche i soggetti a rischio per diabete, sui quali il MMG deve attuare interventi di screening opportunistico per la diagnosi precoce di DMT2. Le eventuali neodiagnosi rimandano alla Classe 3.

Nella Tabella I sono riportate, per ogni classe di intensità di cura, le principali tipologie di intervento, il responsabile della presa in carico e le principali interazioni.

In conclusione, questo V Congresso del Centro Studi e Ricerche – Fondazione AMD-onlus, di cui ho riportato solo alcuni degli interventi, ha affrontato temi innovativi in ambito di terapie farmacologiche, ha dato ulteriore conforto scientifico a temi apparentemente trascurati, quali l'educazione terapeutica e l'autocontrollo, ribadendo l'efficacia e l'utilità nella pratica assistenziale, ed ha infine sottolineato come l'assistenza alle persone con diabete debba necessariamente prevedere l'integrazione fra professionisti, ognuno con le sue competenze e la propria organizzazione, al fine di migliorare la qualità complessiva e ridurre le complicanze prevenibili. Impegno dei MMG e dei diabetologi è quello di implementare i documenti condivisi e utilizzare anche questa rivista come strumento di formazione professionale comune.

## Congresso Regionale SIMG Sardegna

**Carla Bruschelli**

SIMG Lazio

Si è svolto a Cagliari, dal 22 al 23 ottobre, il 2° Congresso Regionale SIMG, ottimamente organizzato e inaugurato dal Presidente Regionale Marco Martinetti alla presenza del Presidente Nazionale SIMG, Claudio Cricelli, di autorità locali e di oltre un centinaio di iscritti. Il doppio titolo, "La gestione informatizzata delle patologie in Medicina Generale - Nuove opportunità professionali per una medicina di qualità", preannuncia lo sviluppo di temi oggi di grande interesse per la Medicina Generale, sempre più condizionata da un elevato grado di complessità sotto il profilo del *management* interprofessionale e di gruppo, della relazione con le cure di secondo e terzo livello, dell'*information technology* come strumento essenziale di sviluppo della qualità professionale e della sua sostenibilità economica.

Di particolare rilievo gli interventi di Giorgio Carlo Monti, responsabile Area Management, con focus sul *chronic care model* e sviluppo di un modello di sistema sanitario all'interno del quale si sovrappongono risorse, *self management*, supporto decisionale e *information technology*, in un contesto organizzativo mirante a interazioni efficaci tra paziente attivo/informato e team completo/preparato; altro focus sulla *governance* articolabile secondo un sistema che in relazione a requisiti costituiti dalla tipologia di attività ambulatoriale svolta (es. medicina di gruppo) applichi modelli "base" o "standard" o "avanzati" relazionabili a valutazione di performance su indicatori stabiliti che possono correlarsi a compenso economico. In sintonia con questi temi gli interventi di Gerardo Medea, responsabile Area Metabolica, e Iacopo Cricelli, direttore del progetto Mille GPG (*General Practice Governance*), sulla tecnologia informatica che applica criteri di qualità tramite l'utilizzo del software Millewin e l'audit (ma non solo) fruibile con GPG; audit è da intendersi come confronto (con se stessi, con i *golden standard*, con gruppi locali, con reti nazionali di ricercatori in MG quale la decennale Health Search), ed è metodologia che migliora la qualità degli interventi sanitari, con riduzione delle variabilità comportamentali prescrittive; sempre più nel nostro futuro si renderà necessario l'utilizzo di una cartella "orientata per complessità", con gestione del problema cronico inteso come ambiente di lavoro contestuale che consenta un follow-up personalizzato, con un modello metodologico clinico che interagendo con il contesto consenta una visione d'insieme tramite la multimedialità; dunque GPG, alimentato da Millewin, ne costituisce l'integrazione sotto forma di eccellenza di un sistema clinico (dati, indicatori, pazienti cronici, follow-up, indici di rischio, performance, aderenza, simulazione di risultati clinici o farmaco economici, messa in relazione di qualità, obiettivi clinici, costi).

Argomento innovativo quello presentato da Damiano Parretti e Marzio Uberti con il contributo di Giorgio Carlo Monti e moderato da Giuseppe Ventriglia, responsabile Area Formazione: il rischio del medico di medicina generale (MMG), l'errore, l'*incident reporting* come progetto SIMG; come trasformare la percezione colpevolistica e difensivistica dell'errore medico in esperienza costruttiva che consenta prevenzione e conseguente miglioramento dell'attività professionale, tramite condivisione anonima degli eventi e delle criticità e discussione sul web (per segnalazioni assolutamente anonime, non tracciabili, è possibile collegarsi al link [www.preveniamoilrischio.it](http://www.preveniamoilrischio.it)).

Intense le comunicazioni delle colleghe (molto numerose in sala) e dei colleghi su argomenti di *clinical practice*: Dessì, Pais, Fanari, Arnò, Solinas, Serra, Montisci e Urru, cui è doveroso il riconoscimento per il contributo scientifico offerto.

Conclude le relazioni Ovidio Brignoli, Vicepresidente SIMG nazionale, trattando la ricerca in Medicina Generale; per questa disciplina, complessa e con sue specifiche peculiarità, ricerca significa revisione della qualità professionale e della propria pratica clinica. I dati raccolti e fruibili consentono di verificare la corrispondenza tra i poteri e i risultati, quindi si evince la necessità di ampliare i dati stessi da cui deriva la conoscenza e ottimizzare le procedure. Ricerca in Medicina Generale è inoltre audit, basata sulla realtà epidemiologica del quotidiano, e in tal senso la rete Health Search, che annovera 880 ricercatori attivi di cui 650 con elevata qualità d'inserimento dati, fornisce un eccellente modello epidemiologico nazionale, cui ispirare auspicabili accordi in singoli ambiti aziendali (vedi modello Brescia) che possano dimostrare come *governance*/ricerca producano ottimizzazione di profili di cura/costi.

Non mi resta che augurare a tutti un buon lavoro "informatizzato" e arrivederci al prossimo congresso.

### CORRISPONDENZA

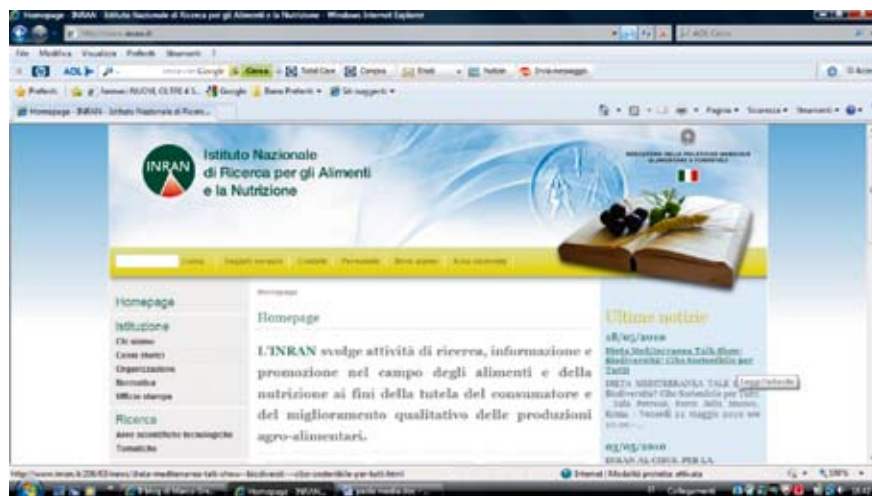
CARLA BRUSCHELLI

[carla.bruschelli@libero.it](mailto:carla.bruschelli@libero.it)

## Siti raccomandati per consigli nutrizionali

<http://www.inran.it/>

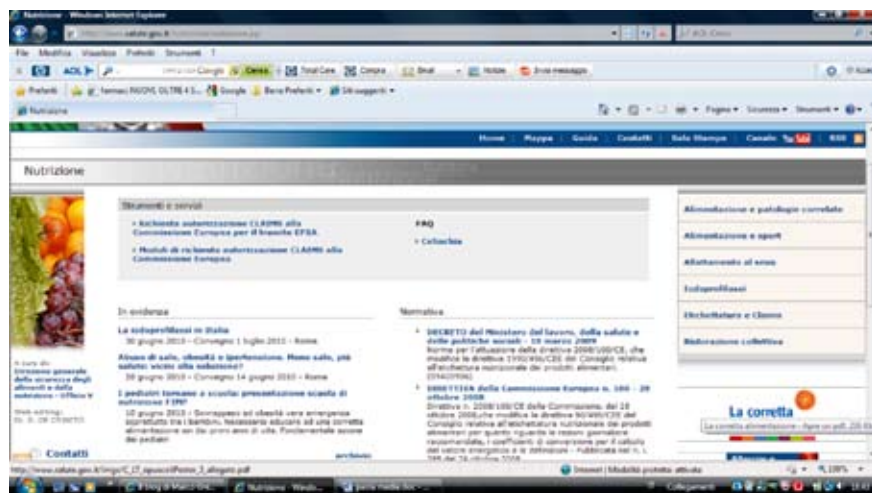
Sito del Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali



L'INRAN svolge attività di ricerca, informazione e promozione nel campo degli alimenti e della nutrizione ai fini della tutela del consumatore e del miglioramento qualitativo delle produzioni agro-alimentari. Il sito spazia a 360° dando forse la visione più completa di questa complessa materia.

<http://www.salute.gov.it/nutrizione/nutrizione.jsp>

A cura della Direzione Generale della sicurezza degli alimenti e della nutrizione - Ministero della Salute



**CORRISPONDENZA**

PAOLA MARIA MANDELLI  
mandellip@gmail.com



Pagina molto esaustiva, purtroppo nascosta nel *mare magnum* del sito del Ministero della Salute, che spazia dalla normativa alle linee guida nutrizionali per l'infanzia, la gravidanza, per le patologie come la celiachia, le allergie, i dismetabolismi, ecc.

[http://www.emagister.it/nutrizione\\_clinica\\_e\\_dietetica-eh.htm](http://www.emagister.it/nutrizione_clinica_e_dietetica-eh.htm)



Questo è il sito specializzato in corsi professionali dove si può accedere a tutte le informazioni possibili sui corsi professionalizzanti in materia di nutrizione e dietetica.

<http://www.nutrizione.com/>



Questo è un sito tenuto dalla Progeo srl, che produce software per nutrizionisti.

I programmi sono studiati appositamente per elaborare diete personalizzate.

Software unici nel loro genere, versatili perché spaziano dalla dieta dimagrante alla dieta di mantenimento e a tutti i risvolti della nutrizione clinica, utilizzati da chi ha come scopo primario quello di curare il sovrappeso, le patologie metaboliche e i disturbi del comportamento alimentare.

<http://www.sinu.it/index.asp>

Sito della Società Italiana Nutrizione Umana



<http://www.adiitalia.net/>

Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica



Dette associazioni di professionisti (nutrizionisti ma anche cardiologi, gastroenterologi, diabetologi, ecc.) sono onlus, la prima con sede a Firenze e la seconda a Napoli, con programmi di corsi, congressi, news ed eventi nazionali e internazionali riguardanti la nutrizione a tutto campo.

Publicata sul sito istituzionale [www.disturbialimentarionline.gov.it](http://www.disturbialimentarionline.gov.it) la prima mappa dei servizi, sia pubblici sia privati accreditati, per il trattamento dei disturbi del comportamento alimentare (DCA), frutto di una ricognizione dell'esistente in termini di rete assistenziale al fine di offrire, a chiunque ne abbia bisogno, i riferimenti dell'offerta articolata a livello regionale.

La mappa vuole essere uno strumento di informazione dinamica, suscettibile di costante aggiornamento, per dare conto dell'evoluzione nel numero e nelle caratteristiche dell'offerta di servizi, consentendo anche di fornire alle istituzioni indicazioni sulle necessità di potenziamento dell'offerta terapeutica. Tale iniziativa si inserisce nell'ambito del progetto "Le buone pratiche di cura nei Disturbi del Comportamento Alimentare", afferente al programma "Guadagnare Salute", realizzato di concerto tra Ministero della Salute e Dipartimento per la Gioventù e affidato alla Regione Umbria. Il sito è consultabile dagli operatori e dagli utenti, che potranno così accedere a un database ricco di informazioni dettagliate (denominazione, indirizzo, dati della struttura/servizio DCA, responsabile della struttura/servizio DCA, livello di trattamento erogato, orari di apertura/funzionamento, modalità e costo della prima visita, personale





dedicato) ed effettuare ricerche mirate sulla base di diversi criteri (livello di trattamento, tipologia di struttura/servizio, ASL di appartenenza, posizione geografica, denominazione).

La grande stampa e ... alimentazione

<http://forum.corriere.it/nutrizione/>

In questo forum si parla di alimenti e nutrizione. Saranno prese in considerazione domande su come costruire un'alimentazione equilibrata, quali alimenti scegliere e con quale frequenza. Sarà

data risposta, nei limiti del possibile, a quesiti su composizione, caratteristiche e inserimento dei più diffusi alimenti in una corretta alimentazione, sul dispendio energetico, sul metabolismo basale, sull'obesità. Non saranno invece fornite diete personalizzate né informazioni troppo specialistiche su argomenti che non riguardano la nutrizione in modo diretto (etichettatura, contaminanti, tecnologie alimentari e sicurezza igienico-sanitaria) se non in casi particolari.



## Valuta il tuo peso corporeo

### Luciana Di Geronimo

Medico di Medicina Generale, SIMG  
Messina

#### CORRISPONDENZA

LUCIANA DI GERONIMO  
ldigero tiscali.it

Cara signora, Gentile signore,

sono ormai svariati anni che ci conosciamo. E durante tutto questo tempo ogni qualvolta lei varca la porta del mio studio, io non perdo occasione per pesarla, *misurare la sua circonferenza vita*, per poi farle notare che ha preso qualche chilo; ovvero incoraggiarla e congratularmi con lei se invece mi accorgo che la bilancia ci è testimone dei suoi sforzi per mantenere fede all'impegno che ha preso con me, ma soprattutto con se stessa/o, di *migliorare la sua alimentazione e di fare più attività fisica*. Oggi voglio spendere qualche parola in più per aiutarla a capire il perché di questa mia insistenza nel tenere sotto controllo il suo peso.

Credo sia opportuno che io la metta al corrente del fatto che *perdere peso allunga la vita!* Non è uno slogan, ma è proprio così. Soprattutto quando questo obiettivo viene raggiunto non solo con la restrizione dietetica, inevitabile purché non eccessiva e tollerabile nel tempo; ma anche con un abbandono delle abitudini di vita sedentarie! Adirittura, *l'attività fisica compete con la metformina*, un pilastro nella terapia del diabete, e vince la gara, nel prevenire il passaggio da una situazione prediabetica al diabete conclamato. *Quanta attività fisica?* Certo, l'ideale sarebbero i famosi *10.000 passi al giorno*, cioè camminare a passo sostenuto, ma senza stancarsi troppo, per almeno *3-4 volte a settimana*. Vedo già il suo sguardo perplesso... Capisco: la famiglia, la casa, il lavoro: tutto rende difficile inserire nella sua vita l'attività fisica! Ma oggi vorrei capire insieme a lei in quale angolo della sua giornata può collocarla: può decidere di fare le scale di casa o dell'ufficio a piedi anziché prendere l'ascensore. Oppure lasciare a casa la macchina quando si reca in ufficio. O ancora, camminare insieme a un gruppo di amiche/ci... Oppure, può aggregarsi a un gruppo di persone che lo fa già da tempo... se vuole posso metterla in contatto!

Deve sapere che il problema grosso non è solo perderlo, il peso, nel tentativo ideale di arrivare al "peso normale", compreso tra 20 e 24 BMI (*Body Mass Index*, rapporto fra peso corporeo in chili e quadrato della statura in metri). Parliamo di sovrappeso quando l'indice di massa corporea è compreso tra 25 e 29, di obesità sopra un BMI di 30. La cosa importante è *mantenere il calo di peso*, obiettivo per il quale occorrerebbe *ridurre i grassi alimentari, controllare regolarmente il peso corporeo e svolgere regolarmente attività fisica!* Un'attività fisica regolare ha un'importanza di per sé nella riduzione del rischio cardiovascolare migliorando inoltre il tono dell'umore, come dimostrano alcune ricerche che ne dimostrano l'efficacia nell'evitare le ricadute depressive.

Mi rendo perfettamente conto di quanto sia stato controproducente nel passato inseguire il "sogno del peso ideale"; di quanto siano stati deleteri i tentativi ripetuti di drastiche diete dei minestrini, o dei 10 kg in 7 giorni, durante i quali si pesava 3 volte al giorno; per poi non salire sulla bilancia per anni, alla prima crisi natalizia.

Per lei ci sono una cattiva e una buona notizia: *la cattiva notizia* è che dimagrire non è un obiettivo da raggiungere in poco tempo, specie per chi il problema dell'obesità ce l'ha da molti anni e in misura ingente; *la buona notizia* è che non è più necessario ricorrere a diete drastiche, che al contrario trasmettono all'organismo il messaggio di "pericolo di carestia" e quindi riducono nel tempo i successi delle diete successive. Quindi, stop alla tecnica dello jojo! *Basta*

| BMI              | CLASSE DI PESO    | CIRCONFERENZA VITA                             |  |
|------------------|-------------------|--|--|
|                  |                   | <i>Uomini &lt; 102 cm<br/>Donne &lt; 88 cm</i> | <i>Uomini &gt; 102 cm<br/>Donne &gt; 88 cm</i> |
| Rischio relativo |                   |  |  |
| < 18,5           | Sottopeso         |  |  |
| 18,5-24,9        | Normopeso         |  | Aumentato                                      |
| 25,0-29,9        | Sovrappeso        | Aumentato                                      | Alto   |
| 30,0-34,9        | Obesità I grado   | Alto   | Molto alto                                     |
| 35,0-39,9        | Obesità II grado  | Molto alto                                     | Molto alto                                     |
| > 39,9           | Obesità III grado | Altissimo                                      | Altissimo                                      |

*perdere il 5-10% del proprio peso* per ridurre significativamente il rischio cardiovascolare. E non solo il rischio cardiovascolare: perdere peso aiuta la *salute delle articolazioni*, specie delle ginocchia e delle articolazioni coxo-femorali, permette di abbassare la *pressione arteriosa* riducendo la quantità di farmaco necessaria per un buon controllo pressorio, riduce i fastidi connessi al *reflusso gastro-esofageo*.

L'educazione alimentare, la conoscenza di quei piccoli trucchi che rendono gradevole sedersi a tavola, pur riducendo la quantità eccessiva di grassi e carboidrati semplici. Soprattutto, avere

consapevolezza dell'apporto calorico dei cibi assunti, ad esempio con un *diario alimentare*, che le permetterebbe anche di capire quali sono gli errori alimentari da correggere, e quanto l'apporto calorico sia correlato alle emozioni. Magari con l'aiuto di un gruppo di AutoMutuoAiuto per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso.

Insomma, affrontare l'ago della bilancia essendo consapevole degli strumenti a sua disposizione per mantenere vivo anche l'"aspetto sociale" dell'alimentarsi, così importante nella nostra Italia!

## Il controllo del rischio cardiometabolico nel paziente diabetico

### Adriana Branchi

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università di Milano;  
Centro per lo Studio e la Prevenzione  
dell'Aterosclerosi, Fondazione IRCCS  
"Ca' Granda", Ospedale Maggiore  
Policlinico di Milano

### Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbidità nei pazienti con diabete di tipo 2. La malattia coronarica è responsabile del 75% degli eventi vascolari, mentre il restante 25% è rappresentato dall'ictus e dalla malattia vascolare periferica. Si calcola che i diabetici abbiano un rischio di coronaropatia 2-4 volte maggiore rispetto ai non diabetici, e più del 50% dei pazienti con diabete di tipo 2 ha già una coronaropatia al momento della diagnosi di diabete. Anche per le donne, che in genere sono relativamente protette dalle malattie cardiovascolari, almeno durante il periodo fertile, il diabete rappresenta un forte fattore di rischio che moltiplica per 3-6 volte la probabilità di un evento cardiovascolare in età precoce. I diabetici hanno anche una peggiore prognosi: la probabilità di morire entro un anno dopo un infarto miocardico è maggiore rispetto al non diabetico, e circa il 6% dei diabetici non riesce neanche a raggiungere l'ospedale in occasione di un evento cardiaco.

La gravità clinica della malattia cardiovascolare nel diabetico riflette una maggiore gravità ed estensione delle lesioni arteriose. Proprio recentemente<sup>1</sup> è stato dimostrato mediante ultrasonografia endocoronarica che i pazienti diabetici presentavano un'estensione di aterosclerosi maggiore di quella rilevabile nei non diabetici, e che l'evoluzione temporale della malattia coronarica era accelerata. E questo a parità di fattori di rischio coronarico, anzi, nei diabetici il numero dei fattori di rischio era minore rispetto ai non diabetici, a dimostrazione che il diabete sembra esercitare il suo effetto pro-aterogeno con un meccanismo proprio che si aggiunge a quello dei classici fattori di rischio che operano anche nel non diabetico.

Il grave rischio cardiovascolare nel paziente con diabete di tipo 2 impone pertanto la massima attenzione sia nella cura del diabete, sia nella ricerca e nella correzione dei fattori di rischio cardiovascolare, che deve essere il più precoce e incisiva possibile.

### Controllo glicemico

Per anni il diabete è stato visto esclusivamente come una malattia caratterizzata da un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Tutti gli sforzi erano pertanto concentrati verso la riduzione della glicemia per prevenire le complicanze sia micro- sia macrovascolari, atteggiamento sostenuto dal fatto che numerose ricerche epidemiologiche avevano da tempo evidenziato una chiara associazione tra complicanze e grado di compenso glicemico<sup>2</sup>. Ma i risultati degli studi di intervento sono stati deludenti e contraddittori. La correzione più attenta della glicemia ha infatti dimostrato di avere un'influenza positiva sulla microangiopatia, ma non sulla macroangiopatia. Nell'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*)<sup>3</sup>, il primo e più grosso studio sull'argomento, si è osservato che lo stretto controllo della glicemia ottenuto con terapia intensiva atta a ridurre il livello di emoglobina glicata al di sotto del 7% si associava a una riduzione significativa delle complicanze renali e retiniche, mentre gli eventi cardiovascolari erano ridotti di solo il 16% rispetto al gruppo trattato in maniera più conservativa, con una differenza che era al limite della significatività statistica ( $p < 0,052$ ). Un minore rischio di eventi cardiovascolari si è osservato solo in un sottogruppo di pazienti

#### CORRISPONDENZA

ADRIANA BRANCHI  
adriana.branchi@unimi.it

trattati con metformina. Anche nel DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)<sup>4</sup>, condotto su pazienti con diabete di tipo 1, al termine dello studio la riduzione della glicemia non sembrava influenzare gli eventi cardiovascolari. Solo il successivo follow-up di 10 anni per l'UKPDS<sup>5</sup> e di 11 anni per il DCCT/EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*)<sup>6</sup>, ha dimostrato un beneficio sulla morbilità e mortalità per malattia coronarica, beneficio che farebbe quindi la sua comparsa solo tardivamente.

Ad oggi il problema continua a essere aperto, nonostante negli ultimi due anni siano stati pubblicati tre importanti studi di intervento: ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*)<sup>7</sup>, VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)<sup>8</sup> e ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)<sup>9</sup> che hanno tutti confrontato, con modalità e terapie diverse, l'effetto sugli eventi vascolari di uno stretto controllo metabolico del diabete rispetto a una terapia meno intensiva.

Il primo, lo studio ADVANCE<sup>7</sup>, è stato condotto su 11.140 diabetici, la metà dei quali era trattata in modo intensivo con l'obiettivo del raggiungimento di valori di emoglobina glicata inferiori a 6,5%. Gli endpoint primari erano compositi: morte per ogni causa cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Dopo 5 anni di trattamento il gruppo in terapia intensiva non aveva avuto una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, della mortalità per cause cardiovascolari e della mortalità totale.

Ad analoghe conclusioni è arrivato lo studio VADT<sup>8</sup> condotto in diabetici di tipo 2 con una durata media del diabete di 11,5 anni e di cui il 40% aveva già avuto un evento cardiovascolare.

Il terzo studio, l'ACCORD<sup>9</sup>, è stato invece interrotto prematuramente dopo 3,5 anni per un significativo aumento, nel gruppo in trattamento più intensivo, della mortalità totale, senza una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Questo studio aveva l'ambizioso obiettivo del raggiungimento di valori di emoglobina glicata inferiori a 6% nel gruppo intensivo rispetto a valori compresi tra 7 e 7,9% nel gruppo di confronto trattato in maniera tradizionale meno aggressiva. La causa di questo inaspettato eccesso di morti nel gruppo trattamento più intensivo è principalmente ascrivibile a un maggior numero di ipoglicemie, evento ampiamente prevedibile quando si vuole ottenere un migliore controllo metabolico.

Anche escludendo gli effetti negativi degli episodi di ipoglicemia osservati nello studio ACCORD<sup>9</sup>, rimane il fatto che lo stretto controllo metabolico del diabete non ha dato i risultati attesi contro l'evidenza che l'iperglicemia sia un importante fattore di rischio cardiovascolare. Sorge spontaneo il dubbio che i risultati di questi studi siano stati in qualche modo condizionati dal disegno sperimentale e dalla scelta della casistica e che non siano applicabili in modo ampio a tutti i pazienti con diabete. Negli studi ADVANCE<sup>7</sup> e ACCORD<sup>9</sup> circa un terzo dei pazienti aveva già una storia di malattie cardiovascolari, e questo di per sé li metteva a rischio di incidenti in conseguenza di episodi di ipoglicemia. Al momento attuale non abbiamo quindi a disposizione studi che verifichino l'efficacia della riduzione marcata dell'emoglobina gli-

cata nei pazienti a basso rischio che non hanno ancora avuto eventi cardiovascolari o in cui non siano presenti altri fattori di rischio addizionali.

## Pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è tre volte più frequente nei diabetici rispetto ai non diabetici<sup>10</sup>. L'obesità, l'età e la nefropatia diabetica aumentano la prevalenza di ipertensione arteriosa<sup>11</sup> che può essere sostenuta o aggravata anche dalla comparsa di una forma nefrovascolare causata dall'aterosclerosi dei vasi renali. Gli studi UKPDS<sup>12</sup> e HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>13</sup> hanno dimostrato che il trattamento intensivo della pressione arteriosa a livelli di pressione diastolica inferiori a 80 mmHg riduce le complicanze micro- e macrovascolari e la mortalità cardiovascolare, mentre lo studio ABCD (*Appropriate Blood pressure Control in Diabetes*)<sup>14</sup> ha dimostrato una riduzione della mortalità totale e dell'ictus per valori di pressione sistolica inferiori a 130 mmHg. La maggior parte delle attuali linee guida concordano per un obiettivo terapeutico di pressione arteriosa nel paziente diabetico inferiore a 130/80 mmHg. È stato preso in considerazione anche l'eventuale maggiore beneficio di un obiettivo terapeutico ancora più basso. Lo studio ACCORD, braccio ipertensivo<sup>15</sup>, non ha però dimostrato che il raggiungimento di una pressione sistolica inferiore a 120 mmHg si associ a una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori. Per quanto riguarda il tipo di terapia, questa sembra ininfluente, visto che numerosi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ha di per sé un effetto cardioprotettivo a prescindere dal tipo di farmaco utilizzato. La maggior parte delle linee guida consiglia comunque di utilizzare come prima scelta farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina, anche per la loro efficacia nella prevenzione della nefropatia diabetica<sup>16 17</sup>.

## Alterazioni lipidiche

Come aveva ipotizzato Haffner già nel 1998, nei pazienti con diabete di tipo 2 l'orologio delle complicanze macrovascolari "comincia a ticchettare" prima della comparsa dell'alterazione glicemica. Si stima infatti che la diagnosi di diabete di tipo 2 sia preceduta mediamente da una fase di circa 7 anni in cui la malattia è silente, ma il rischio cardiovascolare è già alto. L'insorgenza della malattia è preceduto da un periodo variabile di aumento dell'insulinemia per mantenere i livelli di glicemia nella norma a fronte di insulino-resistenza, e l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza sono da tempo annoverate tra i fattori di rischio cardiovascolare più importanti, forse a causa dell'impatto sul quadro lipidico con riduzione dei valori di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), aumento dei trigliceridi e delle LDL (lipoproteine a bassa densità) piccole e dense.

L'insulino-resistenza determina un aumentato afflusso di acidi grassi al fegato dal tessuto adiposo con conseguente aumento della sintesi epatica di VLDL (lipoproteine a densità molto bassa), le lipoproteine che trasportano i trigliceridi. Queste lipoproteine sono sottoposte all'azione del CETP (*Cholesterol Ester Transfer*



**Tabella I.** Obiettivi terapeutici nel diabete di tipo 2 secondo le linee guida internazionali.

| VARIABILI                         | OBIETTIVI  |
|-----------------------------------|--|
| Glicemia a digiuno e preprandiale | 70-130 mg/dl   |
| Glicemia postprandiale            | < 180 mg/dl (IDF < 140 mg/dl)  |
| Emoglobina glicata                | < 7,0% (< 6,5% in singoli pazienti)  |
| Pressione arteriosa               | 130/80 mmHg  |
| Colesterolo LDL                   | < 100 mg/dL (opzionale < 70 mg/dL)   |
| Colesterolo HDL                   | > 40 mg/dL negli uomini e > 50 mg/dL nelle donne   |
| Trigliceridi                      | < 150 mg/dL  |
| Stato protrombotico               | Terapia con ASA nei pazienti con malattia cardiovascolare o in prevenzione primaria con età > 40 anni + altro fattore di rischio cardiovascolare |
| Fumo di sigaretta                 | Abolizione   |

ASA: acido acetilsalicilico; IDF: *International Diabetes Federation*.

*Protein*) che favorisce la cessione di trigliceridi alle HDL in cambio di esteri di colesterolo. Le HDL arricchite in trigliceridi vanno incontro a una più precoce degradazione, con il risultato di una diminuzione della loro concentrazione sierica. Sempre per mezzo del CETP, le VLDL scambiano trigliceridi anche con le LDL, che arricchite in trigliceridi e impoverite in colesterolo dalla lipasi lipoproteica ed epatica diventano più piccole e dense, acquisendo così un più elevato potere aterogeno, forse per una loro maggiore perossidabilità a opera di radicali liberi. Il rischio cardiovascolare determinato da questa complessa alterazione del quadro lipidico è elevato, come si desume dallo studio di Framingham<sup>18</sup> in cui è emerso che bassi valori di colesterolo HDL aumentano il rischio che risulta ancora più elevato se le basse HDL sono associate e elevati livelli di colesterolo LDL o di trigliceridi.

Anche se nel diabete di tipo 2 il colesterolo sierico non è in genere elevato, il primo approccio deve essere comunque indirizzato a esso. Lo giustificano vari studi, tra cui l'UKPDS<sup>3</sup>, che hanno indicato nel colesterolo LDL il fattore predittivo di aterosclerosi di maggior peso nel diabetico, e i risultati degli studi di intervento con le statine (Tab. II). Questi ultimi hanno infatti dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL si accompagna a una diminuzione degli eventi cardiovascolari maggiori. I risultati sono complessivamente buoni, anche se il rischio che residua (64% nell'ASCOT-LLA [*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*]<sup>19</sup>, 63% nel CARDS [*Collaborative AtoRva-*

*statin Diabetes Study*]<sup>20</sup>, 67% nell'HPS [*Heart Protection Study*]<sup>21</sup>) rimane ancora troppo elevato.

Il diabete, secondo il *National Cholesterol Education Program ATP III*<sup>22</sup>, deve essere considerato come una situazione di rischio paragonabile alla cardiopatia ischemica e, quindi, il trattamento della colesterolemia deve essere il più incisivo possibile e tendente a ottenere un valore di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl o, nei pazienti in prevenzione secondaria ad alto rischio, inferiore a 70 mg/dl.

Se la terapia ipocolesterolemizzante diventa più aggressiva, come nel caso dello studio PROVE-IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*)<sup>23</sup>, in cui sono stati confrontati gli effetti della pravastatina 40 mg e dell'atorvastatina 80 mg, i risultati in termini di prevenzione migliorano nettamente, passando dal 32% di eventi maggiori nel gruppo pravastatina, in cui il colesterolo LDL era calato del 20%, al 28% nel gruppo atorvastatina in cui il colesterolo LDL era sceso del 44%, raggiungendo in media una concentrazione paragonabile a quella suggerita dalle linee guida (< 70 mg/dL). La maggiore aggressività sembra dunque avere successo, ma non sufficiente per ridurre in maniera consistente il rischio residuo che rimane ancora troppo elevato. D'altra parte non è solo il colesterolo LDL a influire negativamente sul rischio cardiovascolare, ma l'intero assetto lipidico, che è profondamente alterato nel diabete di tipo 2. In una revisione del famoso 4S,

**Tabella II.** Principali studi clinici controllati della terapia con statine in pazienti con diabete di tipo 2 in prevenzione primaria.

| STUDIO         | N. PAZIENTI | TRATTAMENTO           | EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI |
|----------------|-------------|-----------------------|---------------------------------|
| HPS            | 2912*       | Simvastatina 40 mg    | -33% (p < 0,0003)               |
| CARDS          | 2838        | Atorvastatina 10 mg   | -37% (p < 0,001)                |
| ALLHAT-LLT     | 3638        | Pravastatina 20-40 mg | -11% (p = NS)                   |
| ASCOT-LLA      | 2532        | Atorvastatina 10 mg   | -36%†                           |
| AFCAPS/TexCAPS | 155         | Lovastatina 20-40 mg  | -43% (p = NS)                   |

\* Pazienti diabetici senza malattia vascolare sintomatica; † Tutti i pazienti (diabetici e non). Il test di eterogeneità non ha dimostrato alcuna differenza tra diabetici e non diabetici  
HPS: *Heart Protection Study*; CARDS: *Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study*; ALLHAT-LLT: *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Lipid Lowering Trial*; ASCOT-LLA: *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm*; AFCAPS/TexCAPS: *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*.

Ballantyne et al.<sup>24</sup> hanno dimostrato che la "triade lipidica" caratterizzata da elevato colesterolo LDL, basso colesterolo HDL ed elevati trigliceridi, cioè un quadro lipidico che è quello tipico del diabete di tipo 2, conferisce un rischio coronarico molto maggiore rispetto a quello determinato dalla sola elevazione del colesterolo LDL. Più di recente, Drexel et al.<sup>25</sup> hanno confermato il rischio della triade lipidica in soggetti diabetici e non diabetici anche in corso di terapia con statine.

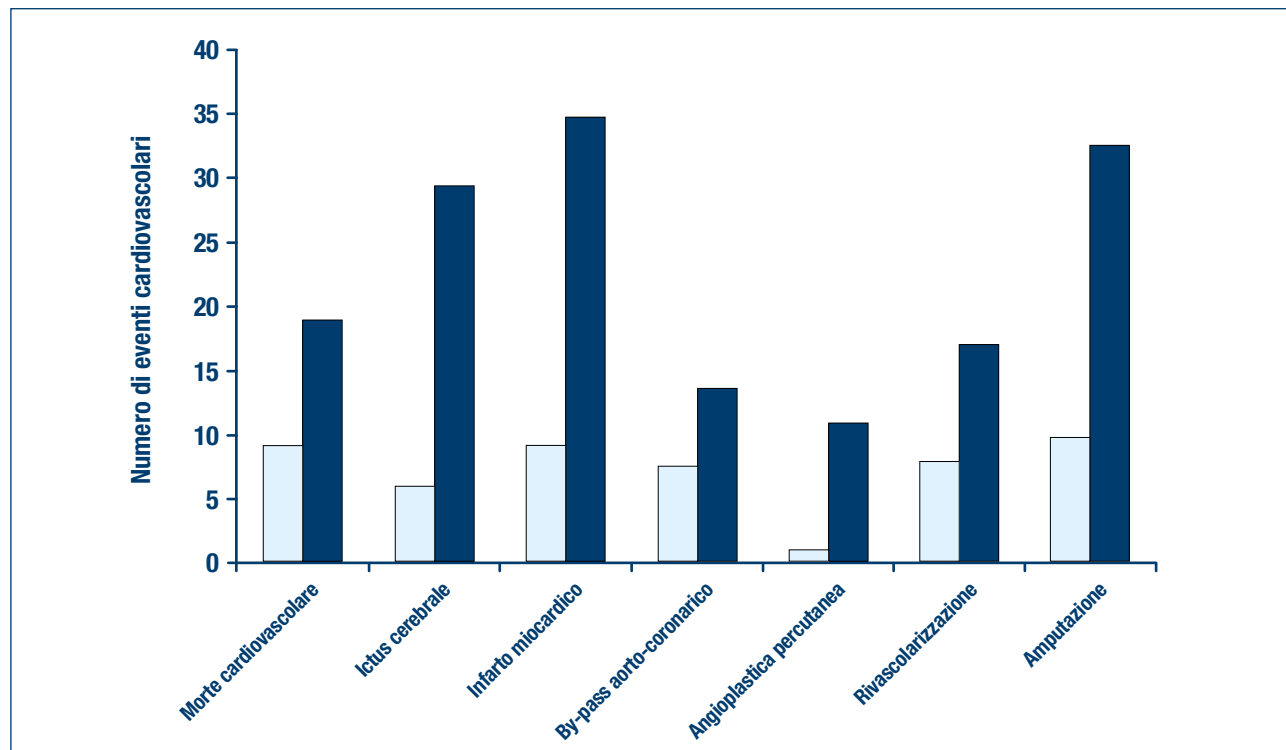
Farmaci in grado di aumentare il colesterolo HDL sono già disponibili: alcuni hanno un'azione minore, come le statine che lo aumentano del 5-15%, altri sono più efficaci, come l'acido nicotinic che lo aumenta del 15-35% e i fibrati, che lo aumentano del 10-20%. Acido nicotinic e fibrati hanno anche un effetto che li rende di particolare utilità nel diabete, e cioè l'azione ipotrigliceridemizzante che è del 20-50% per entrambi.

I fibrati sono stati al centro di numerose ricerche, con risultati non sempre incoraggianti. In particolare, lo studio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) con il fenofibrato non ha dato gli sperati risultati sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari, se non nel sottogruppo di diabetici con basso colesterolo HDL e alti trigliceridi<sup>26</sup>. Per quanto riguarda l'acido nicotinic, lo studio HATS (*HDL-Atherosclerosis Treatment Study*)<sup>27</sup> in pazienti con cardiopatia ischemica ha dimostrato che il farmaco, nella sua nuova formulazione a lento rilascio in associazione con simvastatina, ha determinato un 90% di riduzione della cardiopatia

ischemica con evidenza angiografica di una lieve regressione della stenosi coronarica. L'uso dell'acido nicotinic nel diabete ha sollevato qualche perplessità per il fatto che il farmaco indurrebbe insulino-resistenza con la conseguente maggiore difficoltà per il controllo metabolico del diabete. L'insulino-resistenza sembrerebbe comunque determinata dalla forma cristallina e ad alte dosi, mentre la forma a lento rilascio, oltre a essere più tollerata, non sembra provocare effetti negativi di rilievo sul metabolismo glucidico<sup>28</sup>. Le attuali linee guida internazionali considerano sicura per i pazienti diabetici una dose di acido nicotinic inferiore a 2 g al giorno, in quanto sostengono che i benefici cardiovascolari possono superare i rischi.

Per le forme di dislipidemia più complesse, non risolvibili con una sola classe di farmaci, rimane la possibilità di una terapia di combinazione prendendo sempre una statina come base e aggiungendo ezetimibe in caso di ipercolesterolemia in cui la statina da sola non raggiunga l'obiettivo terapeutico prefissato, oppure per la possibilità di ridurre i dosaggi della statina, limitando gli eventuali effetti collaterali<sup>29</sup>. L'ezetimibe, infatti, con il suo meccanismo di azione a livello intestinale svolge un'azione complementare e sinergica con quella delle statine o di altri farmaci ipolipemizzanti.

Altre possibili associazioni possono essere statine con olio di pesce (omega-3), acido nicotinic o fibrato se il colesterolo HDL è basso e/o i trigliceridi sono elevati. Da sottolineare che se



**Figura 1.**

Numero degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici trattati con terapia intensiva (barre vuote) e con terapia convenzionale (barre piene). La terapia intensiva era indirizzata al raggiungimento degli obiettivi terapeutici definiti dall'*American Diabetes Association*, e cioè emoglobina glicata < 6,5%, colesterolo totale < 175 mg/dL, trigliceridi < 150 mg/dL, pressione sistolica < 130 mmHg e pressione diastolica < 80 mmHg (da Gaede et al., 2008, mod.)<sup>31</sup>.

queste associazioni sono documentatamente efficaci sul profilo ipoproteico, lo sono meno su quello clinico. Anzi, il braccio lipidico dell'ACCORD<sup>30</sup> ha fallito nella dimostrazione dell'efficacia dell'associazione simvastatina-fenofibrato nella prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 2, se non nel sottogruppo di pazienti con basse HDL ed elevati trigliceridi in cui si raggiunge il limite della significatività statistica ( $p < 0,06$ ).

## Conclusioni

Si può per ora concludere che il controllo glicemico sembra proteggere in modo consistente dallo sviluppo di complicanze microvascolari, ma non di quelle cardiovascolari. La mancata riduzione degli eventi macrovascolari implica la valutazione del ruolo additivo di fattori di rischio non glicemici che spesso accompagnano il diabete, come l'ipertensione e la dislipidemia, la cui correzione si è dimostrata efficace. Il migliore risultato in termini preventivi è stato infatti ottenuto con un approccio globale al paziente diabetico. Lo studio Steno 2<sup>31</sup>, infatti, ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei diabetici quando al trattamento intensivo della glicemia si associa il trattamento della dislipidemia e dell'ipertensione (Fig. 1).

## Ringraziamenti

Si ringrazia il dott. Domenico Sommariva per i preziosi consigli forniti durante la stesura del testo.

## Bibliografia

- Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, et al. *Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome*. Am J Cardiol 2010;105:1735-9.
- Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. *Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials*. Am Heart J 2006;152:27-38.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-Year follow-up in intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
- The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- The Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, et al. *Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men*. BMJ 1991;302:493-6.
- Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. *Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention*. Drugs 1997;54:197-234.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ 1998;317:703-13.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. *Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial*. Lancet 1998;351:1755-62.
- Estasio RO, Schrier RW. *Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial*. Am J Cardiol 1998;82:9R-14R.
- The ACCORD Study Group. *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet 2000;355:253-59.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahnof B, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet 2002;359:1004-10.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study*. Am J Med 1977;62:707-14.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial*. Lancet 2003;361:1149-58.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multiple randomized placebo-controlled trial*. Lancet 2004;364:685-96.
- Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2003;361:2005-16.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairley Merz CN, et al.; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Educational Program. *Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. J Am Coll Cardiol 2004;44:720-32.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, et al. *Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 Trial*. Eur Heart J 2006;27:2323-9.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. *Influence of high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S*. Circulation 2001;104:3046-51.

- <sup>25</sup> Drexel H, Aczel S, Marte T, et al. *Factors predicting cardiovascular events in statin-treated diabetic and non-diabetic patients with coronary atherosclerosis*. *Atherosclerosis* 2010;208:484-9.
- <sup>26</sup> Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. *Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study*. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
- <sup>27</sup> Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease*. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
- <sup>28</sup> Kane MP, Hamilton RA, Adesse E, et al. *Cholesterol and glycemic effects of Niaspan in patients with type 2 diabetes*. *Pharmacotherapy* 2001;21:1473-8.
- <sup>29</sup> Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, et al.; for the Ezetimibe and Simvastatin in dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group. *Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared to simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial*. *Diabetes Care* 2010;33:1954-6.
- <sup>30</sup> The ACCORD Study Group. *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- <sup>31</sup> Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.

## Un modo nuovo per migliorare l'aderenza alla terapia con metformina

**Giuseppe Derosa,  
Pamela Maffioli**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Clinica Medica II, Ambulatorio  
di Diabetologia e Malattie  
Metaboliche, Fondazione IRCCS  
Policlinico S. Matteo,  
Università di Pavia

Dai dati raccolti dall'ISTAT provenienti da archivi elettronici dei medici di medicina generale e da alcuni studi basati sul consumo di farmaci antidiabetici, emerge che la prevalenza di diabete mellito noto in Italia ha superato ormai il 5%<sup>1</sup>. Su base nazionale questo indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni. Gli studi di Cremona e di Brunico, basati su campioni casuali della popolazione di età fra 40 e 80 anni nei quali è stato eseguito un carico orale con 75 g di glucosio (OGTT), hanno indicato che all'inizio degli anni '90 del secolo scorso esisteva un diabetico non diagnosticato ogni due diabetici noti<sup>2,3</sup>. Questo rapporto, ragionevolmente non diverso al giorno d'oggi, permette di stimare che il totale dei diabetici italiani ammonti a circa 4,5 milioni, di cui 1,5 non diagnosticati. Anche la prevalenza delle alterazioni glicemiche è molto frequente e si attesta su percentuali di poco inferiori al 10%<sup>2,3</sup>.

Si stima, inoltre, che in Italia il diabete tipo 1 rappresenti il 2-3% di tutti i casi di diabete noto e il diabete tipo 2 rappresenti oltre il 90% dei casi<sup>3</sup>. Lo studio di Brunico, uno dei pochi studi di popolazione condotti con l'esecuzione di un OGTT, ha mostrato un'incidenza del diabete tipo 2 in soggetti di 40-79 anni pari a 7,6 casi per 1000 persone/anno<sup>2</sup>, con un'incidenza 11 volte superiore nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (FG), 4 volte superiore nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), 3 volte superiore in quelli sovrappeso e 10 volte superiore negli obesi.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito<sup>4</sup> pubblicati nel 2010 raccomandano che al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, bisogna incoraggiare i pazienti diabetici a seguire una dieta a basso indice glicemico e a praticare almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (> 70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. Quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati [emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) < 7%], bisogna iniziare una terapia farmacologica orale. Il farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni, deve essere la metformina partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Nell'UKPDS, infatti, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento di peso<sup>5</sup>. L'efficacia della metformina viene mantenuta in monoterapia<sup>6</sup>, ma anche in combinazione con i secretagoghi<sup>7,8</sup>, con i glitazoni<sup>6,9</sup>, e con i nuovi incretino-mimetici<sup>10</sup> e inibitori della dipeptidil peptidasi-4<sup>11</sup>; l'effetto è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 3 g/die<sup>12</sup>. La metformina si dimostra parimenti efficace anche in assenza di sovrappeso e, in questi pazienti, può essere comunque considerata come prima scelta<sup>13,14</sup>.

La metformina agisce riducendo i livelli plasmatici di glucosio agendo a più livelli: a livello epatico riduce la produzione epatica di glucosio mediante l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi; a livello della muscolatura metformina aumenta la sensibilità insulinica migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico; a livello intestinale ritarda l'assorbimento del glucosio<sup>15</sup>. Controindicazioni all'uso di metformina sono: la chetoacidosi diabetica,

### CORRISPONDENZA

GIUSEPPE DEROSA  
giuseppe.derosa@unipv.it



una grave insufficienza renale, gli stati di shock, l'insufficienza cardiaca o respiratoria, l'insufficienza epatica. Fino ad oggi la metformina è stata disponibile in compresse al dosaggio di 500, 850 e 1000 mg, le compresse, però, hanno delle dimensioni abbastanza grandi (la compressa da 1000 mg ha delle dimensioni di 19 x 10 mm) che rendono difficile la deglutizione da parte dei pazienti anziani. La disfagia, infatti, è una patologia la cui prevalenza aumenta con l'età e nel soggetto anziano determina l'insorgenza di diverse complicanze tra cui la difficoltà all'assunzione di medicinali solidi. Questo fa sì che l'aderenza dei pazienti alla terapia ipoglicemizzante orale non sia costante, aumentando il rischio di iperglicemie, soprattutto nel periodo post-prandiale. Durante l'annuale incontro organizzato dall'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) tenutosi a Stoccolma nel settembre 2010, è stato evidenziato che la nuova formulazione in polvere di metformina idrosolubile, aumenta l'aderenza dei pazienti alla terapia ed ovvia ai problemi creati dalle compresse. Questa nuova formulazione, già presente in Francia e nel Regno Unito, sarà a breve disponibile anche in Italia. La nuova formulazione in polvere si scioglie completamente e in modo rapido in acqua fino a formare una soluzione cristallina aumentando di l'assunzione della terapia da parte dei pazienti, soprattutto quelli anziani.

Dall'esperienza clinica è noto che l'adesione alla terapia si riduce fino al 34% nell'arco di tempo di 5 anni, i principali fattori limitanti l'adesione sono:

- la complessità del trattamento;
- il numero totale di compresse giornaliero;
- la dimensione delle compresse;
- la difficoltà di deglutizione;
- gli effetti collaterali;
- il costo.

Tra tutti questi fattori la causa principale della mancata adesione è sicuramente la complessità del trattamento; infatti, il paziente diabetico spesso è in trattamento multi-farmacologico, che può determinare la somministrazione di un numero molto elevato di compresse giornaliere, raggiungendo il numero di 20 ed anche più compresse (soprattutto quando il diabete si associa a ipertensione, dislipidemia, scompenso cardiaco, post-IMA, ecc.).

È noto a tutti che aumentare l'aderenza dei pazienti alla terapia può migliorare il controllo glicemico e ridurre i valori di emoglobina glicata. Il diabete mellito di tipo 2, più di altre patologie, implica, infatti, che ci sia un'importante interazione tra fattori biologici, psicologici e comportamentali per la gestione della malattia. La non aderenza dei pazienti alla terapia ha un significativo impatto sul rapporto costo-beneficio dei farmaci<sup>16</sup>, bisogna ricordare che il diabete è la settima causa di morte negli Stati Uniti secondo dati del 2006 ed è responsabile di circa 72.507 morti<sup>17</sup>. L'*American Diabetes Association* (ADA) ha stimato un costo sanitario dovuto al diabete di circa 174 miliardi di dollari, con 116 miliardi di dollari dovuti alla spesa sanitaria e 58 miliardi di dollari dovuti alla perdita di produttività<sup>18</sup>. L'elevato costo del diabete è dovuto, soprattutto, all'elevato numero di complicanze a cui porta un diabete mellito scompensato.

Un diabete scompensato e una conseguente condizione di iperglicemia cronica portano, infatti, a complicanze macrovascolari come le alterazioni arteriosclerotiche delle arterie di grosso calibro, con una riduzione progressiva del calibro delle arterie con un'aumentata incidenza di infarti e ictus. Un diabete scompensato, inoltre, porta anche a complicanze microvascolari che riguardano la circolazione periferica e i vasi di piccolo calibro a livello di occhi, reni e sistema nervoso. A livello dell'occhio la retinopatia diabetica provoca all'inizio dei microaneurismi e successivamente delle emorragie fino al distacco di retina vero e proprio, questo porta a un calo progressivo della vista, portando alla necessità di eseguire varie sedute di laser terapia per eliminare gli essudati che si formano continuamente, ma spesso questo non è sufficiente e si arriva alla cecità.

A livello del rene, invece, un diabete mellito scompensato porta ad alterazioni della funzionalità renale che si manifestano con un andamento progressivo secondo questi stadi: microalbuminuria, proteinuria, insufficienza renale cronica, uremia e dialisi. A livello del tessuto nervoso, infine, un diabete scompensato porta ad un'alterazione della sensibilità tattile, termica e dolorifica e della trasmissione degli impulsi di movimento. Inoltre la neuropatia periferica può portare a lesioni dei piedi più o meno gravi con all'inizio parestesie o senso di bruciore o puntura di spillo al livello delle estremità, fino a sfociare, a causa del cattivo funzionamento della componente vascolare e/o nervosa, nella comparsa di ulcere che possono essere complicate da infezioni, degenerare in gangrena e portare ad infezioni talmente gravi da richiedere all'amputazione.

È stato dimostrato da diversi studi che raggiungere i target glicemici riduce il rischio di tali complicanze<sup>19,20</sup>. L'aderenza alla terapia tra i diabetici è scarsa, vuoi per l'elevato numero di compresse che i pazienti diabetici sono spesso costretti ad assumere, vuoi per gli effetti collaterali legati all'assunzione di certi farmaci come l'aumento di peso o le ipoglicemie. Nei pazienti diabetici la non aderenza alla terapia con ipoglicemizzanti orali<sup>21,22</sup> potrebbe spiegare perché solo il 43% dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riescono a mantenere un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% raccomandato dalle linee guida<sup>23,24</sup>.

Da quanto detto, quindi, emerge che un diabete scompensato porta ad un aumentato rischio di ospedalizzazione, cecità, dialisi e amputazione con un notevole aumento della spesa sanitaria; ciò richiede molti sforzi da parte del personale sanitario e dell'industria farmaceutica al fine di ridurre la spesa economica legata al diabete. L'introduzione di questa nuova formulazione di metformina può essere un primo passo per tentare di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia e tentare di ridurre i numerosi costi di una patologia multi-organo come il diabete. La formulazione in polvere infatti, fornisce, rispetto alle compresse, una serie di vantaggi che determinano una migliore aderenza:

- una riduzione del numero totale di compresse assunte nell'arco della giornata;
- un'immediata identificazione, tra le altre compresse, del farmaco da assumere per il diabete;
- supera il problema della dimensione delle compresse;
- nei pazienti con difficoltà nel deglutire rappresenta un valido aiuto.

Sommando tutti questi benefici, possiamo concludere che una formulazione di metformina in polvere aumenta l'aderenza alla terapia del diabete di tipo 2 permettendo di ridurre i costi legati alle complicanze di un diabete scompensato.

## Bibliografia

- 1 Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases*. J Public Health Med 2003;25:254-7.
- 2 Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. *Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study*. Diabetes 2004;53:1782-9.
- 3 Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio*. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, et al., editors. *Il diabete in Italia*. Milano: Kurtis 1996.
- 4 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*.
- 5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 6 Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, et al. *Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study*. Metabolism 2009;58:1059-66.
- 7 Hermann LS, Schersten B, Melander A. *Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination*. Diabetic Medicine 1994;11:953-60.
- 8 Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. *Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1999;1:119-24.
- 9 Derosa G, Tinelli C, Maffioli P. *Effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with metformin on body weight in people with diabetes*. Diabetes Obes Metab 2009;11:1091-99.
- 10 Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, et al. *Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes*. Diabetes Technol Ther 2010;12:233-40.
- 11 Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. *Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:540-9.
- 12 Garber AJ, Theodore D, Goodman A, et al. *Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial*. Am J Med 1997;103:491-7.
- 13 Johansen K. *Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM*. Diabetes Care 1999;22:33-7.
- 14 Campbell IW, Howlett HCS. *Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis*. Diabetes Metab Rev 1995;11(Suppl 1):S57-62.
- 15 Hundal RS, Inzucchi SE. *Metformin: new understandings, new uses*. Drugs 2003;63:1879-94.
- 16 Hughes DA, Bagust A, Haycox A, et al. *The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature*. Health Econ 2001;10:601-15.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2007. Available from <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates07.htm>. Accessed October 12, 2009.
- 18 American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007*. Diabetes Care 2008;31:596-615.
- 19 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- 20 Diabetes Control and Complications Trial Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 21 World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003. Disponibile su: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_539\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_539_full_report.pdf)
- 22 Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. N Engl J Med 2005;353:487-97.
- 23 Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. *A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s*. Ann Intern Med 2002;136:565-74.
- 24 Kerr EA, Gerzoff RB, Krein SL, et al. *Diabetes care quality in the Veterans Affairs Health Care System and commercial managed care: the TRIAD study*. Ann Intern Med 2004;141:272-81.

## Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 10, 2010

### Audit clinico in diabetologia: progetto di miglioramento dell'assistenza tra Facoltà di Medicina e SIMG di Messina • V. Arcoraci, D. Cucinotta, S. Marino, U. Alecci

#### 1. Qual è il tipo di audit più utile alla Medicina Generale?

- a. organizzativo
- b. analitico
- c. interventistico**

#### 2. Qual è l'attore principale dell'audit clinico?

- a. il medico
- b. l'infermiere
- c. tutti gli operatori sanitari**

#### 3. Quali sono i benefici professionali dell'audit?

- a. miglioramento della performance
- b. miglioramento lavoro di gruppo
- c. miglioramento cure paziente
- d. tutte le precedenti**

#### 4. Chi è l'auditor?

- a. un consulente
- b. un ispettore
- c. un medico esperto coinvolto in audit**

### Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito tipo 2: una revisione tra pari • M. Venturini, A. Allori Granati, S. Giustini, P.M. Mandelli, E. Sessa, F.B. Morelli

#### 1. Secondo le linee guida AMD del 2007, in assenza di sintomi tipici, la diagnosi di diabete è definita dal seguente valore:

- a. glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl
- b. glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl
- c. glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio
- d. tutti i precedenti**

#### 2. Secondo l'AMD, l'emoglobina glicata deve essere controllata:

- a. 2 volte l'anno in tutti i diabetici
- b. 4 volte l'anno in tutti i diabetici
- c. 2 volte l'anno nei diabetici in range terapeutico e ogni 3 mesi in quelli non stabilizzati**

#### 3. Secondo Health Search, la prevalenza del diabete mellito tipo 2 nella popolazione generale è:

- a. 4-5%
- b. 6-7%**
- c. 8-9%

#### 4. Secondo studi italiani, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel diabete mellito tipo 2 è del:

- a. 50-60%
- b. 60-65%
- c. 80-85%**

#### 5. L'audit si realizza attraverso un ciclo che in varie tappe permette di:

- a. misurare la performance di base
  - b. individuare gli scostamenti tra questa performance e quella "desiderabile" espressa dagli standard
  - c. analizzare le cause di questi scostamenti
  - d. programmare azioni di miglioramento condivise e realizzabili
  - e. implementarle
  - f. rivalutare a distanza il livello di performance raggiunto per verificare l'effettivo raggiungimento degli obiettivi
- Questa affermazione è:
- a) vera**
  - b) falsa